

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 2 月 21 日 (21.02.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/14280 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07D 211/22, 211/64, A61K 31/451, A61P 43/00, 29/00, 11/06, 11/00, 31/04, 13/12, 1/16, 1/00, 3/10, 37/08, 27/16, 27/14, 17/00, 37/06, 29/00, 17/06, 19/10, 19/00, 3/04, 25/24, 25/16, 25/28, 9/10, 35/02, 31/18

井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合
研究所内 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/06861

(74) 代理人: 弁理士 大家邦久, 外(OHIE, Kunihisa et al.); 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7階 大家特許事務所 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2001 年 8 月 9 日 (09.08.2001)

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-243881 2000 年 8 月 11 日 (11.08.2000) JP
特願2000-357517
2000 年 11 月 24 日 (24.11.2000) JP

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号 Osaka (JP).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

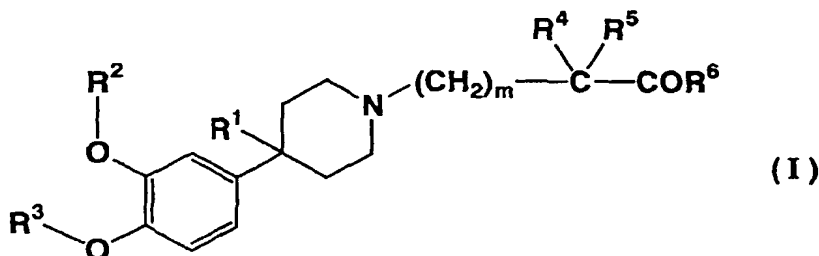
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中井久郎 (NAKAI, Hisao) [JP/JP]. 岸川勝哉 (KISHIKAWA, Katsuya) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府三島郡島本町桜

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PIPERIDINE DERIVATIVES AND DRUGS CONTAINING THESE DERIVATIVES AS THE ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称: ピペリジン誘導体およびその誘導体を有効成分とする薬剤

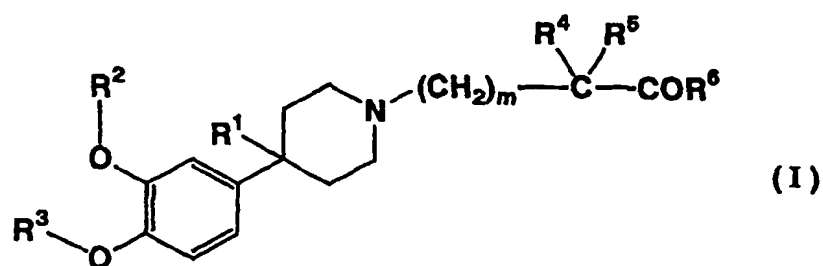


(57) Abstract: Piperidine derivatives represented by the following general formula (I) (wherein each symbol has the meaning as defined in the description) or nontoxic salts thereof. Because of having a PDE4 inhibitory activity, the compounds represented by the general formula (I) are useful in preventing and/or treating inflammatory diseases, diabetic diseases, allergic diseases, autoimmune diseases, osteoporosis, bone fracture, obesity, depression, Parkinson's disease, ischemic reperfusion failure, leukemia, etc.

[続葉有]

(57) 要約:

一般式 (I) で示されるピペリジン誘導体またはそれらの非毒性塩 (式中の記号は明細書に記載の通り。)。



一般式 (I) で示される化合物は P D E 4 阻害活性を有するので、炎症性疾患、糖尿病性疾患、アレルギー性疾患、自己免疫疾患、骨粗しょう症、骨折、肥満症、抗うつ、パーキンソン病、虚血再かん流障害、白血病等の予防および／または治療に有用である。

明 細 書

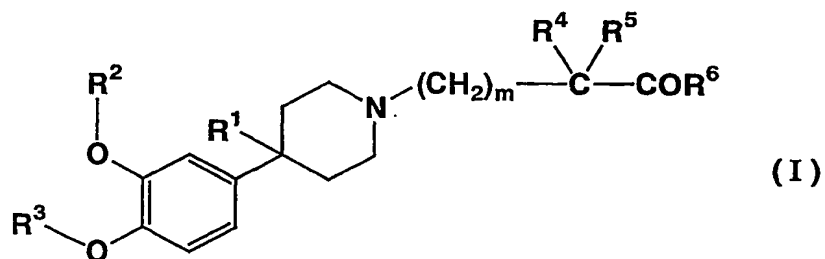
ピペリジン誘導体およびその誘導体を有効成分とする薬剤

5 技術分野

本発明は、ピペリジン誘導体に関する。

さらに詳しく言えば、本発明は

(1) 一般式 (I)



10 (式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。) で示されるピペリジン誘導体、またはそれらの非毒性塩、

(2) それらの製造方法、および

(3) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

15 背景技術

細胞内情報伝達物質 (セカンドメッセンジャー) であるサイクリックアデノシン-3', 5'-モノリン酸 (c-AMP) やサイクリックグアノシン-3', 5'-モノリン酸 (c-GMP) は、ホスホジエステラーゼ (PDE) と呼ばれる加水分解酵素群によって不活性な 5'-AMP や 5'-GMP にそれぞれ分解される。

20 これらを不活化する PDE アイソザイムは、生体に一律に存在するのではなく、細胞分布や組織分布などに差を示し、臓器特有の局在性を持って生体

内に存在している。

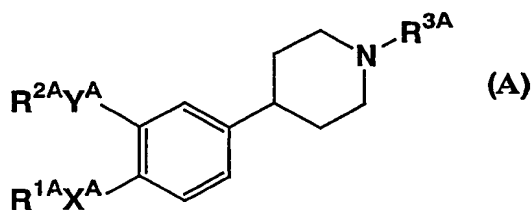
現在までにPDE 1～PDE 11まで11種類のファミリーの存在が確認されている（Current opinion in Cell Biology., 12, 174-179 (2000) 参照）。

これらのPDEのうち、PDE 4は気道平滑筋、上皮細胞、炎症細胞（マ
5 クロファージ、好中球、好酸球）、T-リンパ球等をはじめとする種々の細胞に存在しており、これらの細胞の細胞内c-AMPレベルを調節し、細胞機能の制御を行なっている。一方、PDE 5等の他のPDEは、血小板、心筋および血管平滑筋等に存在し、細胞内c-GMPまたはc-AMPレベルを調節し、循環器系の制御に関与している。

10 そのため、PDE 4阻害剤は、PDE 4によるc-AMPの分解を抑制することによって細胞内c-AMPの蓄積を引き起こすことから、気管支拡張作用、抗炎症作用、メディエータ遊離抑制作用および免疫抑制作用等を有することが知られている。

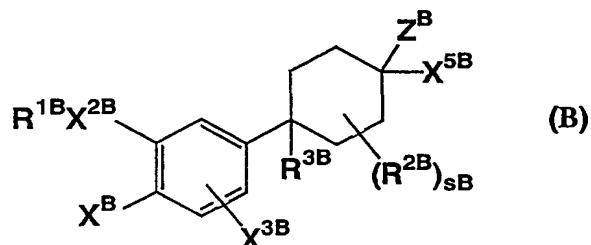
従って、PDE 4を特異的に阻害する薬剤は、PDE 5等の他のPDE阻
15 害による循環器への作用を示さず、種々の疾患、すなわち、炎症性疾患（喘息、閉塞性肺疾患、敗血症、サルコイドーシス、腎炎、肝炎、腸炎等）、糖尿病性疾患、アレルギー性疾患（アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、季節性結膜炎、アトピー性皮膚炎等）、自己免疫疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病、リュウマチ、乾癬、多発性硬化症、膠原病等）、骨粗しょう症、
20 骨折、肥満症、抗うつ、パーキンソン病、痴呆症、虚血再かん流障害、白血病、AIDS（Exp. Opin. Invest. Drugs., 8, 1301-1325 (1999)）等の予防および／または治療に有用であると考えられる。

PDE 4阻害剤として、例えば、特表平 8-509731 号明細書には、一般式(A)



(式中、 R^{1A} はH、C 1～6 アルキルを表わし、 R^{2A} はC 3～7 アルキル、C 3～7 シクロアルキル等を表わし、 R^{3A} はCOR^{4A}、COCOR^{4A}等を表わし、 R^{4A} はH、OR^{5A}、NHOH等を表わし、 R^{5A} はH、C 1～6 アルキル等を表わし、 X^A はO等を表わし、 Y^A はO等を表わす。) で示される化合物またはその医薬上許容される塩が、PDE 4 阻害活性を有していることが記載されている（基の説明は必要な部分を抜粋した。）。
5

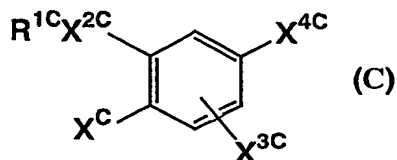
また、WO93/19747 号明細書には、一般式 (B)



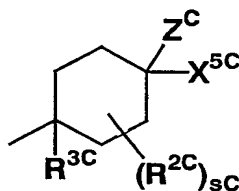
(式中、 R^{1B} は—(CR^{4B}R^{5B})_{rB}R^{6B}等を表わし、 r_B は1～6を表わし、 R^{4B} および R^{5B} はそれぞれ独立して、水素原子またはC 1～2 アルキル基を表わし、 R^{6B} は水素原子、C 3～6 シクロアルキル基等を表わし、 X^B はY^BR^{2B}等を表わし、 Y^B はO等を表わし、 R^{2B} はメチル、エチル等を表わし、 X^{2B} はO等を表わし、 X^{3B} は水素原子等を表わし、 s_B は0～4を表わし、 R^{3B} は水素原子、CN等を表わし、 X^{5B} は水素原子等を表わし、 Z^B はCR^{8B}R^{8B}C(O)OR^{14B}、CR^{8B}R^{8B}C(Y'^B)NR^{10B}R^{14B}等を表わし、 R^{8B} は水素原子等を表わし、 R^{10B} は水素原子、OR^{8B}等を表わし、 R^{14B} は水素原子等を表わす。) で示される化合物またはその医薬上許容される塩が、PDE 4 阻害活性を有していることが記載されている（基の説明は
10
15

必要な部分を抜粋した。) 。

また、WO93/19749 号明細書には、一般式 (C)



- (式中、 R^{1c} は $-(CR^{4c}R^{5c})_{r_c}R^{6c}$ 等を表わし、 r_c は1～6を表わし、 R^{4c} および R^{5c} はそれぞれ独立して、水素原子またはC1～2アルキル基を表わし、 R^{6c} は水素原子、C3～6シクロアルキル基等を表わし、 X^c は Y^cR^{2c} 等を表わし、 Y^c はO等を表わし、 R^{2c} はメチル、エチル等を表わし、 X^{2c} はO等を表わし、 X^{3c} は水素原子等を表わし、 X^{4c} は



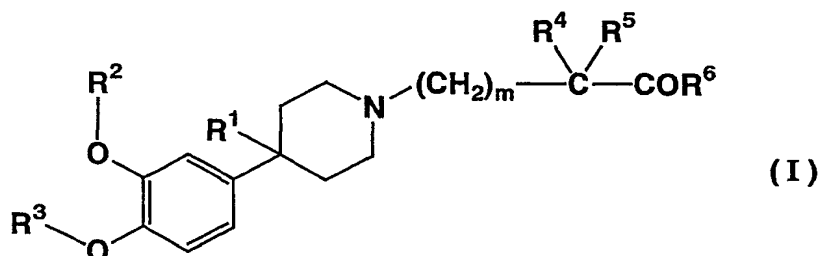
- 等を表わし、 R^{3c} は水素原子、CN等を表わし、 X^{5c} は水素原子等を表わし、 s_c は0～4を表わし、 Z^c は $C(O)OR^{14c}$ 、 $C(Y'^c)NR^{10c}R^{14c}$ 等を表わし、 R^{10c} は水素原子、 OR^{8c} 等を表わし、 R^{8c} は水素原子等を表わし、 R^{14c} は水素原子等を表わす。)で示される化合物またはその医薬上許容される塩が、PDE4阻害活性を有していることが記載されている (基の
- 説明は必要な部分を抜粋した。) 。

発明の開示

- 本発明者らは、PDE4阻害活性を有する化合物を見出すべく鋭意研究を行なった結果、一般式 (I) で示されるピペリジン誘導体が目的を達成することを見出し、本発明を完成した。

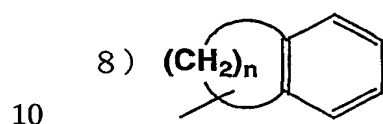
本発明は、

(1) 一般式 (I)



(式中、 R^1 は、1) 水素原子、または2) シアノ基を表わし、

- 5 R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、1) C 1～8アルキル基、2) C 3～7シクロアルキル基、3) C 3～7シクロアルキル基で置換されたC 1～8アルキル基、4) 1～3個のハロゲン原子で置換されたC 1～8アルキル基、5) 水素原子、6) フェニル基で置換されたC 1～8アルキル基、7) C 1～8アルコキシ基で置換されたC 1～8アルキル基、または



(基中、 n は1～5を表わす。)を表わし、

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、1) 水素原子、または2) C 1～8アルキル基を表わし、または

- 15 R^4 および R^5 は、結合している炭素原子と一緒になってC 3～7の飽和炭素環を表わし、

R^6 は、1) 水酸基、2) C 1～8アルコキシ基、3) $-NHOH$ 基、または4) フェニル基で置換されたC 1～8アルコキシ基を表わし、 m は0または1～4の整数を表わす。)

で示されるピペリジン誘導体化合物またはそれらの非毒性塩、

- 20 (2) それらの製造方法、および

(3) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

発明の詳細な説明

一般式 (I) 中、C 1～8 アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、
5 ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルおよびそれらの異性体である。

一般式 (I) 中、C 1～8 アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロ
ポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オ
クチルオキシ基およびそれらの異性体である。

10 本発明において、ハロゲン原子とは塩素、臭素、フッ素、ヨウ素原子を意味する。

一般式 (I) 中、C 3～7 シクロアルキル基とは、シクロプロピル、シク
ロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロ
オクチル基である。

15 一般式 (I) 中、R⁴およびR⁵が結合している炭素原子と一緒に表わすC 3～7 の飽和炭素環とは、C 3～7 シクロアルキル基、すなわち、シ
クロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘ
プチルおよびシクロオクチル基である。

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。

20 例えば、アルキル基、アルコキシ基およびアルキレン基には直鎖のものおよ
び分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体
(E、Z、シス、トランス体)、不斉炭素の存在等による異性体(R、S 体、
 α 、 β 体、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する光学活性
体(D、L、d、l 体)、クロマトグラフ分離による極性体(高極性体、低
25 極性体)、平衡化合物、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、す
べて本発明に含まれる。

本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号



は紙面の向こう側（すなわち α -配置）に結合していることを表わし、

5



は紙面の手前側（すなわち β -配置）に結合していることを表わし、



は α -、 β -またはそれらの混合物であることを表わし、



10 は、 α -配置と β -配置の混合物であることを表わす。

一般式（I）で示される化合物は、公知の方法で非毒性の塩に変換される。

本明細書中、非毒性の塩とは、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、アミン塩、酸付加塩等が挙げられる。

塩は、毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、
15 マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン（テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）
20 アミノメタン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩が挙げられる。

酸付加塩は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

また、一般式 (I) で示される本発明化合物またはその塩は、公知の方法により溶媒和物に変換することもできる。

溶媒和物は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば水、アルコール系の溶媒（例えば、エタノール等）のような溶媒和物が挙げられる。

一般式 (I) 中、 R^1 としては、好ましくはシアノ基である。

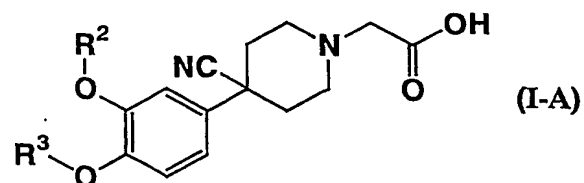
一般式 (I) 中、 R^2 としては、好ましくはC 1～8アルキル基、C 3～7シクロアルキル基、またはC 3～7シクロアルキル基で置換されたC 1～8アルキル基であり、特に好ましくはメチル基、エチル基、イソプロピル基、2-メチルプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、またはシクロプロピルメチル基である。

一般式 (I) 中、 R^3 としては、好ましくはC 1～8アルキル基、または1～3個のハロゲン原子で置換されたC 1～8アルキル基であり、特に好ましくはメチル基、エチル基、イソプロピル基、2-メチルプロピル基、またはジフルオロメチル基である。

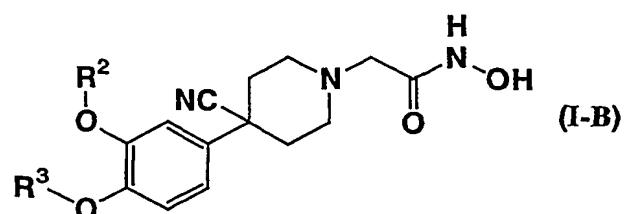
一般式 (I) 中、 R^4 および R^5 としては、好ましくは水素原子である。

一般式 (I) 中、 R^6 としては、好ましくは水酸基または-NHOH基であり、特に好ましくは-NHOH基である。

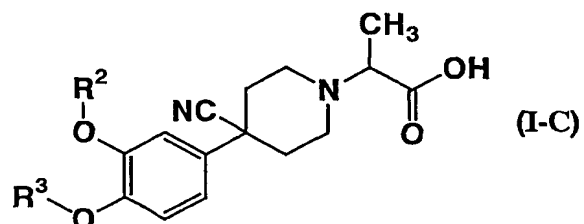
一般式 (I) で示される化合物のうち、好ましい化合物としては、
一般式 (I-A)



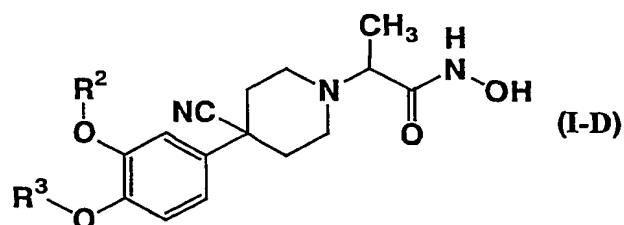
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I-B)



5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I-C)

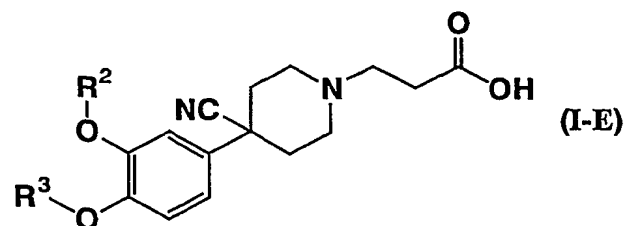


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I-D)

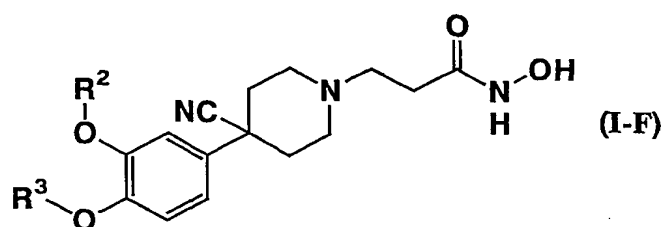


10

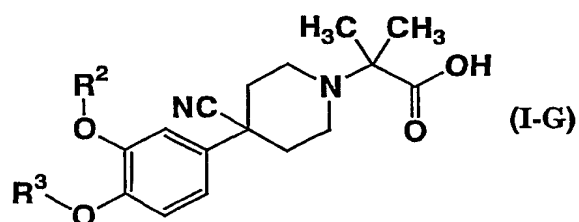
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I-E)



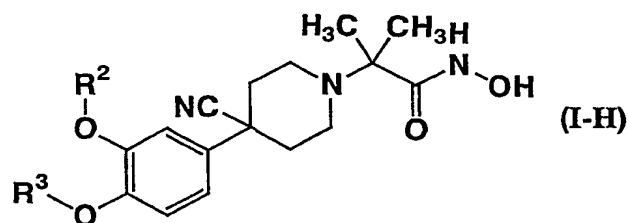
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I - F)



5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I - G)

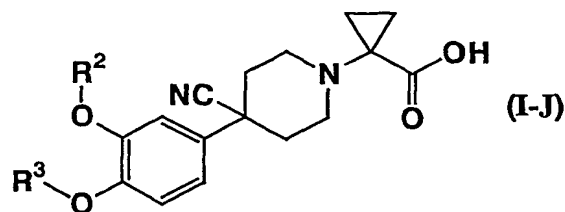


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I - H)



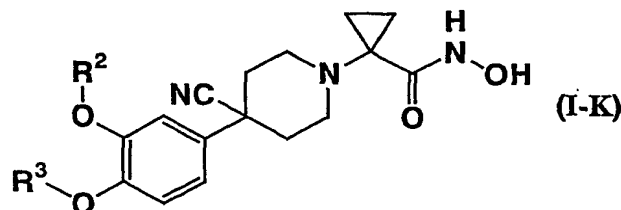
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、

一般式 (I-J)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、および

5 一般式 (I-K)

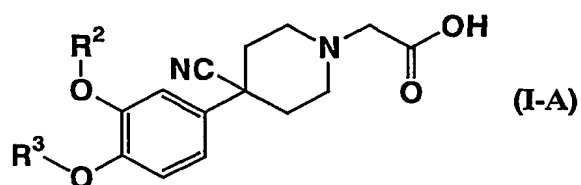


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物が挙げられる。

本発明の具体的な化合物としては、表 1 ~ 10 に示される化合物、実施例
10 に記載の化合物、それらの非毒性塩、酸付加塩および溶媒和物が挙げられる。

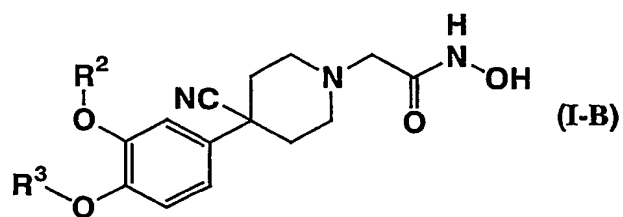
なお、以下の各表中、Me はメチル基を表わし、Et はエチル基を表わし、
i-Pr はイソプロピル基を表わし、CH₂-c-Pr はシクロプロピルメチル基を表わし、CH₂-c-Pen はシクロペンチルメチル基を表わし、c-Bu はシクロブチル基を表わし、c-Pen はシクロペンチル基を表わし、
15 CHF₂ はジフルオロメチル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

表 1



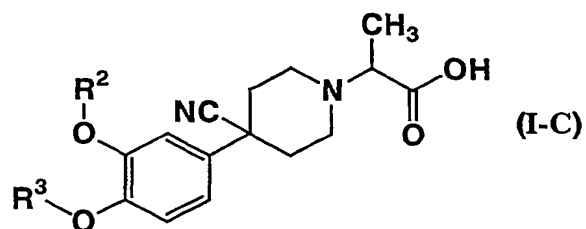
No.	R ²	R ³	No.	R ²	R ³
1	Me	Me	33	CH ₂ -c-Pen	Me
2	Me	Et	34	CH ₂ -c-Pen	Et
3	Me	i-Pr	35	CH ₂ -c-Pen	i-Pr
4	Me	CH ₂ -c-Pr	36	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pr
5	Me	CH ₂ -c-Pen	37	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pen
6	Me	c-Bu	38	CH ₂ -c-Pen	c-Bu
7	Me	c-Pen	39	CH ₂ -c-Pen	c-Pen
8	Me	CHF ₂	40	CH ₂ -c-Pen	CHF ₂
9	Et	Me	41	c-Bu	Me
10	Et	Et	42	c-Bu	Et
11	Et	i-Pr	43	c-Bu	i-Pr
12	Et	CH ₂ -c-Pr	44	c-Bu	CH ₂ -c-Pr
13	Et	CH ₂ -c-Pen	45	c-Bu	CH ₂ -c-Pen
14	Et	c-Bu	46	c-Bu	c-Bu
15	Et	c-Pen	47	c-Bu	c-Pen
16	Et	CHF ₂	48	c-Bu	CHF ₂
17	i-Pr	Me	49	c-Pen	Me
18	i-Pr	Et	50	c-Pen	Et
19	i-Pr	i-Pr	51	c-Pen	i-Pr
20	i-Pr	CH ₂ -c-Pr	52	c-Pen	CH ₂ -c-Pr
21	i-Pr	CH ₂ -c-Pen	53	c-Pen	CH ₂ -c-Pen
22	i-Pr	c-Bu	54	c-Pen	c-Bu
23	i-Pr	c-Pen	55	c-Pen	c-Pen
24	i-Pr	CHF ₂	56	c-Pen	CHF ₂
25	CH ₂ -c-Pr	Me	57	CHF ₂	Me
26	CH ₂ -c-Pr	Et	58	CHF ₂	Et
27	CH ₂ -c-Pr	i-Pr	59	CHF ₂	i-Pr
28	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pr	60	CHF ₂	CH ₂ -c-Pr
29	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pen	61	CHF ₂	CH ₂ -c-Pen
30	CH ₂ -c-Pr	c-Bu	62	CHF ₂	c-Bu
31	CH ₂ -c-Pr	c-Pen	63	CHF ₂	c-Pen
32	CH ₂ -c-Pr	CHF ₂	64	CHF ₂	CHF ₂

表 2



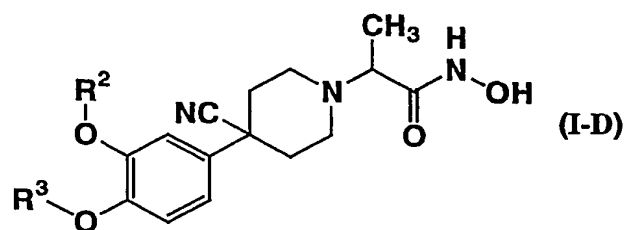
No.	R ²	R ³	No.	R ²	R ³
1	Me	Me	33	CH ₂ -c-Pen	Me
2	Me	Et	34	CH ₂ -c-Pen	Et
3	Me	i-Pr	35	CH ₂ -c-Pen	i-Pr
4	Me	CH ₂ -c-Pr	36	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pr
5	Me	CH ₂ -c-Pen	37	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pen
6	Me	c-Bu	38	CH ₂ -c-Pen	c-Bu
7	Me	c-Pen	39	CH ₂ -c-Pen	c-Pen
8	Me	CHF ₂	40	CH ₂ -c-Pen	CHF ₂
9	Et	Me	41	c-Bu	Me
10	Et	Et	42	c-Bu	Et
11	Et	i-Pr	43	c-Bu	i-Pr
12	Et	CH ₂ -c-Pr	44	c-Bu	CH ₂ -c-Pr
13	Et	CH ₂ -c-Pen	45	c-Bu	CH ₂ -c-Pen
14	Et	c-Bu	46	c-Bu	c-Bu
15	Et	c-Pen	47	c-Bu	c-Pen
16	Et	CHF ₂	48	c-Bu	CHF ₂
17	i-Pr	Me	49	c-Pen	Me
18	i-Pr	Et	50	c-Pen	Et
19	i-Pr	i-Pr	51	c-Pen	i-Pr
20	i-Pr	CH ₂ -c-Pr	52	c-Pen	CH ₂ -c-Pr
21	i-Pr	CH ₂ -c-Pen	53	c-Pen	CH ₂ -c-Pen
22	i-Pr	c-Bu	54	c-Pen	c-Bu
23	i-Pr	c-Pen	55	c-Pen	c-Pen
24	i-Pr	CHF ₂	56	c-Pen	CHF ₂
25	CH ₂ -c-Pr	Me	57	CHF ₂	Me
26	CH ₂ -c-Pr	Et	58	CHF ₂	Et
27	CH ₂ -c-Pr	i-Pr	59	CHF ₂	i-Pr
28	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pr	60	CHF ₂	CH ₂ -c-Pr
29	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pen	61	CHF ₂	CH ₂ -c-Pen
30	CH ₂ -c-Pr	c-Bu	62	CHF ₂	c-Bu
31	CH ₂ -c-Pr	c-Pen	63	CHF ₂	c-Pen
32	CH ₂ -c-Pr	CHF ₂	64	CHF ₂	CHF ₂

表 3



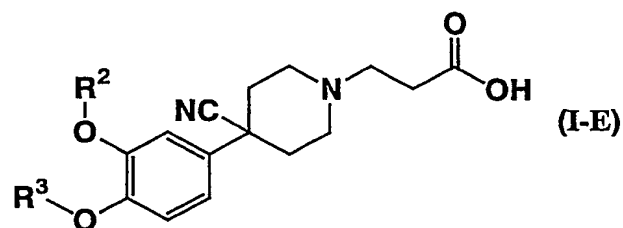
No.	R ²	R ³	No.	R ²	R ³
1	Me	Me	33	CH ₂ -c-Pen	Me
2	Me	Et	34	CH ₂ -c-Pen	Et
3	Me	i-Pr	35	CH ₂ -c-Pen	i-Pr
4	Me	CH ₂ -c-Pr	36	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pr
5	Me	CH ₂ -c-Pen	37	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pen
6	Me	c-Bu	38	CH ₂ -c-Pen	c-Bu
7	Me	c-Pen	39	CH ₂ -c-Pen	c-Pen
8	Me	CHF ₂	40	CH ₂ -c-Pen	CHF ₂
9	Et	Me	41	c-Bu	Me
10	Et	Et	42	c-Bu	Et
11	Et	i-Pr	43	c-Bu	i-Pr
12	Et	CH ₂ -c-Pr	44	c-Bu	CH ₂ -c-Pr
13	Et	CH ₂ -c-Pen	45	c-Bu	CH ₂ -c-Pen
14	Et	c-Bu	46	c-Bu	c-Bu
15	Et	c-Pen	47	c-Bu	c-Pen
16	Et	CHF ₂	48	c-Bu	CHF ₂
17	i-Pr	Me	49	c-Pen	Me
18	i-Pr	Et	50	c-Pen	Et
19	i-Pr	i-Pr	51	c-Pen	i-Pr
20	i-Pr	CH ₂ -c-Pr	52	c-Pen	CH ₂ -c-Pr
21	i-Pr	CH ₂ -c-Pen	53	c-Pen	CH ₂ -c-Pen
22	i-Pr	c-Bu	54	c-Pen	c-Bu
23	i-Pr	c-Pen	55	c-Pen	c-Pen
24	i-Pr	CHF ₂	56	c-Pen	CHF ₂
25	CH ₂ -c-Pr	Me	57	CHF ₂	Me
26	CH ₂ -c-Pr	Et	58	CHF ₂	Et
27	CH ₂ -c-Pr	i-Pr	59	CHF ₂	i-Pr
28	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pr	60	CHF ₂	CH ₂ -c-Pr
29	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pen	61	CHF ₂	CH ₂ -c-Pen
30	CH ₂ -c-Pr	c-Bu	62	CHF ₂	c-Bu
31	CH ₂ -c-Pr	c-Pen	63	CHF ₂	c-Pen
32	CH ₂ -c-Pr	CHF ₂	64	CHF ₂	CHF ₂

表4



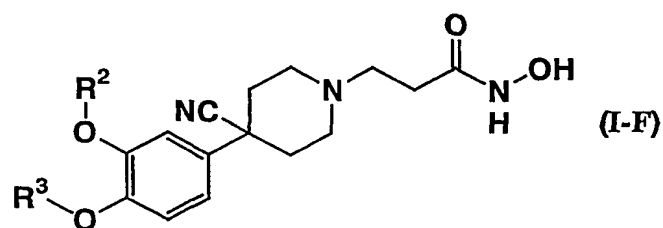
No.	R ²	R ³	No.	R ²	R ³
1	Me	Me	33	CH ₂ -c-Pen	Me
2	Me	Et	34	CH ₂ -c-Pen	Et
3	Me	i-Pr	35	CH ₂ -c-Pen	i-Pr
4	Me	CH ₂ -c-Pr	36	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pr
5	Me	CH ₂ -c-Pen	37	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pen
6	Me	c-Bu	38	CH ₂ -c-Pen	c-Bu
7	Me	c-Pen	39	CH ₂ -c-Pen	c-Pen
8	Me	CHF ₂	40	CH ₂ -c-Pen	CHF ₂
9	Et	Me	41	c-Bu	Me
10	Et	Et	42	c-Bu	Et
11	Et	i-Pr	43	c-Bu	i-Pr
12	Et	CH ₂ -c-Pr	44	c-Bu	CH ₂ -c-Pr
13	Et	CH ₂ -c-Pen	45	c-Bu	CH ₂ -c-Pen
14	Et	c-Bu	46	c-Bu	c-Bu
15	Et	c-Pen	47	c-Bu	c-Pen
16	Et	CHF ₂	48	c-Bu	CHF ₂
17	i-Pr	Me	49	c-Pen	Me
18	i-Pr	Et	50	c-Pen	Et
19	i-Pr	i-Pr	51	c-Pen	i-Pr
20	i-Pr	CH ₂ -c-Pr	52	c-Pen	CH ₂ -c-Pr
21	i-Pr	CH ₂ -c-Pen	53	c-Pen	CH ₂ -c-Pen
22	i-Pr	c-Bu	54	c-Pen	c-Bu
23	i-Pr	c-Pen	55	c-Pen	c-Pen
24	i-Pr	CHF ₂	56	c-Pen	CHF ₂
25	CH ₂ -c-Pr	Me	57	CHF ₂	Me
26	CH ₂ -c-Pr	Et	58	CHF ₂	Et
27	CH ₂ -c-Pr	i-Pr	59	CHF ₂	i-Pr
28	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pr	60	CHF ₂	CH ₂ -c-Pr
29	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pen	61	CHF ₂	CH ₂ -c-Pen
30	CH ₂ -c-Pr	c-Bu	62	CHF ₂	c-Bu
31	CH ₂ -c-Pr	c-Pen	63	CHF ₂	c-Pen
32	CH ₂ -c-Pr	CHF ₂	64	CHF ₂	CHF ₂

表 5



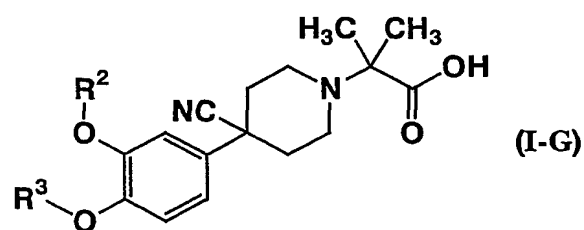
No.	R ²	R ³	No.	R ²	R ³
1	Me	Me	33	CH ₂ -c-Pen	Me
2	Me	Et	34	CH ₂ -c-Pen	Et
3	Me	i-Pr	35	CH ₂ -c-Pen	i-Pr
4	Me	CH ₂ -c-Pr	36	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pr
5	Me	CH ₂ -c-Pen	37	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pen
6	Me	c-Bu	38	CH ₂ -c-Pen	c-Bu
7	Me	c-Pen	39	CH ₂ -c-Pen	c-Pen
8	Me	CHF ₂	40	CH ₂ -c-Pen	CHF ₂
9	Et	Me	41	c-Bu	Me
10	Et	Et	42	c-Bu	Et
11	Et	i-Pr	43	c-Bu	i-Pr
12	Et	CH ₂ -c-Pr	44	c-Bu	CH ₂ -c-Pr
13	Et	CH ₂ -c-Pen	45	c-Bu	CH ₂ -c-Pen
14	Et	c-Bu	46	c-Bu	c-Bu
15	Et	c-Pen	47	c-Bu	c-Pen
16	Et	CHF ₂	48	c-Bu	CHF ₂
17	i-Pr	Me	49	c-Pen	Me
18	i-Pr	Et	50	c-Pen	Et
19	i-Pr	i-Pr	51	c-Pen	i-Pr
20	i-Pr	CH ₂ -c-Pr	52	c-Pen	CH ₂ -c-Pr
21	i-Pr	CH ₂ -c-Pen	53	c-Pen	CH ₂ -c-Pen
22	i-Pr	c-Bu	54	c-Pen	c-Bu
23	i-Pr	c-Pen	55	c-Pen	c-Pen
24	i-Pr	CHF ₂	56	c-Pen	CHF ₂
25	CH ₂ -c-Pr	Me	57	CHF ₂	Me
26	CH ₂ -c-Pr	Et	58	CHF ₂	Et
27	CH ₂ -c-Pr	i-Pr	59	CHF ₂	i-Pr
28	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pr	60	CHF ₂	CH ₂ -c-Pr
29	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pen	61	CHF ₂	CH ₂ -c-Pen
30	CH ₂ -c-Pr	c-Bu	62	CHF ₂	c-Bu
31	CH ₂ -c-Pr	c-Pen	63	CHF ₂	c-Pen
32	CH ₂ -c-Pr	CHF ₂	64	CHF ₂	CHF ₂

表 6



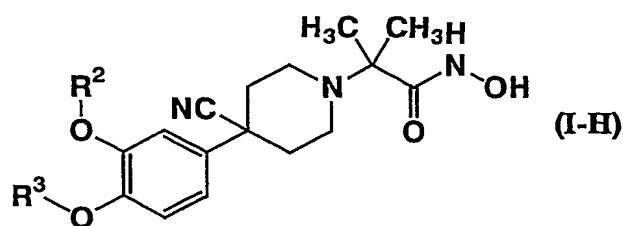
No.	R ²	R ³	No.	R ²	R ³
1	Me	Me	33	CH ₂ -c-Pen	Me
2	Me	Et	34	CH ₂ -c-Pen	Et
3	Me	i-Pr	35	CH ₂ -c-Pen	i-Pr
4	Me	CH ₂ -c-Pr	36	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pr
5	Me	CH ₂ -c-Pen	37	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pen
6	Me	c-Bu	38	CH ₂ -c-Pen	c-Bu
7	Me	c-Pen	39	CH ₂ -c-Pen	c-Pen
8	Me	CHF ₂	40	CH ₂ -c-Pen	CHF ₂
9	Et	Me	41	c-Bu	Me
10	Et	Et	42	c-Bu	Et
11	Et	i-Pr	43	c-Bu	i-Pr
12	Et	CH ₂ -c-Pr	44	c-Bu	CH ₂ -c-Pr
13	Et	CH ₂ -c-Pen	45	c-Bu	CH ₂ -c-Pen
14	Et	c-Bu	46	c-Bu	c-Bu
15	Et	c-Pen	47	c-Bu	c-Pen
16	Et	CHF ₂	48	c-Bu	CHF ₂
17	i-Pr	Me	49	c-Pen	Me
18	i-Pr	Et	50	c-Pen	Et
19	i-Pr	i-Pr	51	c-Pen	i-Pr
20	i-Pr	CH ₂ -c-Pr	52	c-Pen	CH ₂ -c-Pr
21	i-Pr	CH ₂ -c-Pen	53	c-Pen	CH ₂ -c-Pen
22	i-Pr	c-Bu	54	c-Pen	c-Bu
23	i-Pr	c-Pen	55	c-Pen	c-Pen
24	i-Pr	CHF ₂	56	c-Pen	CHF ₂
25	CH ₂ -c-Pr	Me	57	CHF ₂	Me
26	CH ₂ -c-Pr	Et	58	CHF ₂	Et
27	CH ₂ -c-Pr	i-Pr	59	CHF ₂	i-Pr
28	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pr	60	CHF ₂	CH ₂ -c-Pr
29	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pen	61	CHF ₂	CH ₂ -c-Pen
30	CH ₂ -c-Pr	c-Bu	62	CHF ₂	c-Bu
31	CH ₂ -c-Pr	c-Pen	63	CHF ₂	c-Pen
32	CH ₂ -c-Pr	CHF ₂	64	CHF ₂	CHF ₂

表 7



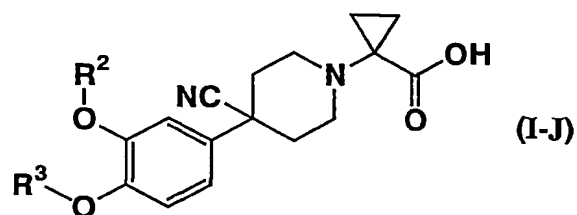
No.	R ²	R ³	No.	R ²	R ³
1	Me	Me	33	CH ₂ -c-Pen	Me
2	Me	Et	34	CH ₂ -c-Pen	Et
3	Me	i-Pr	35	CH ₂ -c-Pen	i-Pr
4	Me	CH ₂ -c-Pr	36	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pr
5	Me	CH ₂ -c-Pen	37	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pen
6	Me	c-Bu	38	CH ₂ -c-Pen	c-Bu
7	Me	c-Pen	39	CH ₂ -c-Pen	c-Pen
8	Me	CHF ₂	40	CH ₂ -c-Pen	CHF ₂
9	Et	Me	41	c-Bu	Me
10	Et	Et	42	c-Bu	Et
11	Et	i-Pr	43	c-Bu	i-Pr
12	Et	CH ₂ -c-Pr	44	c-Bu	CH ₂ -c-Pr
13	Et	CH ₂ -c-Pen	45	c-Bu	CH ₂ -c-Pen
14	Et	c-Bu	46	c-Bu	c-Bu
15	Et	c-Pen	47	c-Bu	c-Pen
16	Et	CHF ₂	48	c-Bu	CHF ₂
17	i-Pr	Me	49	c-Pen	Me
18	i-Pr	Et	50	c-Pen	Et
19	i-Pr	i-Pr	51	c-Pen	i-Pr
20	i-Pr	CH ₂ -c-Pr	52	c-Pen	CH ₂ -c-Pr
21	i-Pr	CH ₂ -c-Pen	53	c-Pen	CH ₂ -c-Pen
22	i-Pr	c-Bu	54	c-Pen	c-Bu
23	i-Pr	c-Pen	55	c-Pen	c-Pen
24	i-Pr	CHF ₂	56	c-Pen	CHF ₂
25	CH ₂ -c-Pr	Me	57	CHF ₂	Me
26	CH ₂ -c-Pr	Et	58	CHF ₂	Et
27	CH ₂ -c-Pr	i-Pr	59	CHF ₂	i-Pr
28	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pr	60	CHF ₂	CH ₂ -c-Pr
29	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pen	61	CHF ₂	CH ₂ -c-Pen
30	CH ₂ -c-Pr	c-Bu	62	CHF ₂	c-Bu
31	CH ₂ -c-Pr	c-Pen	63	CHF ₂	c-Pen
32	CH ₂ -c-Pr	CHF ₂	64	CHF ₂	CHF ₂

表 8



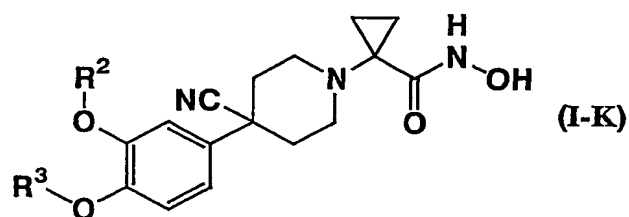
No.	R ²	R ³	No.	R ²	R ³
1	Me	Me	33	CH ₂ -c-Pen	Me
2	Me	Et	34	CH ₂ -c-Pen	Et
3	Me	i-Pr	35	CH ₂ -c-Pen	i-Pr
4	Me	CH ₂ -c-Pr	36	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pr
5	Me	CH ₂ -c-Pen	37	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pen
6	Me	c-Bu	38	CH ₂ -c-Pen	c-Bu
7	Me	c-Pen	39	CH ₂ -c-Pen	c-Pen
8	Me	CHF ₂	40	CH ₂ -c-Pen	CHF ₂
9	Et	Me	41	c-Bu	Me
10	Et	Et	42	c-Bu	Et
11	Et	i-Pr	43	c-Bu	i-Pr
12	Et	CH ₂ -c-Pr	44	c-Bu	CH ₂ -c-Pr
13	Et	CH ₂ -c-Pen	45	c-Bu	CH ₂ -c-Pen
14	Et	c-Bu	46	c-Bu	c-Bu
15	Et	c-Pen	47	c-Bu	c-Pen
16	Et	CHF ₂	48	c-Bu	CHF ₂
17	i-Pr	Me	49	c-Pen	Me
18	i-Pr	Et	50	c-Pen	Et
19	i-Pr	i-Pr	51	c-Pen	i-Pr
20	i-Pr	CH ₂ -c-Pr	52	c-Pen	CH ₂ -c-Pr
21	i-Pr	CH ₂ -c-Pen	53	c-Pen	CH ₂ -c-Pen
22	i-Pr	c-Bu	54	c-Pen	c-Bu
23	i-Pr	c-Pen	55	c-Pen	c-Pen
24	i-Pr	CHF ₂	56	c-Pen	CHF ₂
25	CH ₂ -c-Pr	Me	57	CHF ₂	Me
26	CH ₂ -c-Pr	Et	58	CHF ₂	Et
27	CH ₂ -c-Pr	i-Pr	59	CHF ₂	i-Pr
28	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pr	60	CHF ₂	CH ₂ -c-Pr
29	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pen	61	CHF ₂	CH ₂ -c-Pen
30	CH ₂ -c-Pr	c-Bu	62	CHF ₂	c-Bu
31	CH ₂ -c-Pr	c-Pen	63	CHF ₂	c-Pen
32	CH ₂ -c-Pr	CHF ₂	64	CHF ₂	CHF ₂

表9



No.	R ²	R ³	No.	R ²	R ³
1	Me	Me	33	CH ₂ -c-Pen	Me
2	Me	Et	34	CH ₂ -c-Pen	Et
3	Me	i-Pr	35	CH ₂ -c-Pen	i-Pr
4	Me	CH ₂ -c-Pr	36	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pr
5	Me	CH ₂ -c-Pen	37	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pen
6	Me	c-Bu	38	CH ₂ -c-Pen	c-Bu
7	Me	c-Pen	39	CH ₂ -c-Pen	c-Pen
8	Me	CHF ₂	40	CH ₂ -c-Pen	CHF ₂
9	Et	Me	41	c-Bu	Me
10	Et	Et	42	c-Bu	Et
11	Et	i-Pr	43	c-Bu	i-Pr
12	Et	CH ₂ -c-Pr	44	c-Bu	CH ₂ -c-Pr
13	Et	CH ₂ -c-Pen	45	c-Bu	CH ₂ -c-Pen
14	Et	c-Bu	46	c-Bu	c-Bu
15	Et	c-Pen	47	c-Bu	c-Pen
16	Et	CHF ₂	48	c-Bu	CHF ₂
17	i-Pr	Me	49	c-Pen	Me
18	i-Pr	Et	50	c-Pen	Et
19	i-Pr	i-Pr	51	c-Pen	i-Pr
20	i-Pr	CH ₂ -c-Pr	52	c-Pen	CH ₂ -c-Pr
21	i-Pr	CH ₂ -c-Pen	53	c-Pen	CH ₂ -c-Pen
22	i-Pr	c-Bu	54	c-Pen	c-Bu
23	i-Pr	c-Pen	55	c-Pen	c-Pen
24	i-Pr	CHF ₂	56	c-Pen	CHF ₂
25	CH ₂ -c-Pr	Me	57	CHF ₂	Me
26	CH ₂ -c-Pr	Et	58	CHF ₂	Et
27	CH ₂ -c-Pr	i-Pr	59	CHF ₂	i-Pr
28	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pr	60	CHF ₂	CH ₂ -c-Pr
29	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pen	61	CHF ₂	CH ₂ -c-Pen
30	CH ₂ -c-Pr	c-Bu	62	CHF ₂	c-Bu
31	CH ₂ -c-Pr	c-Pen	63	CHF ₂	c-Pen
32	CH ₂ -c-Pr	CHF ₂	64	CHF ₂	CHF ₂

表 10

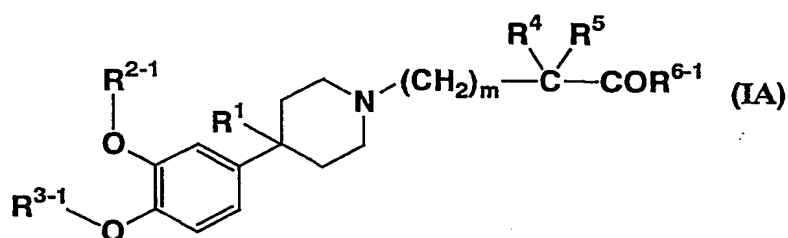


No.	R ²	R ³	No.	R ²	R ³
1	Me	Me	33	CH ₂ -c-Pen	Me
2	Me	Et	34	CH ₂ -c-Pen	Et
3	Me	i-Pr	35	CH ₂ -c-Pen	i-Pr
4	Me	CH ₂ -c-Pr	36	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pr
5	Me	CH ₂ -c-Pen	37	CH ₂ -c-Pen	CH ₂ -c-Pen
6	Me	c-Bu	38	CH ₂ -c-Pen	c-Bu
7	Me	c-Pen	39	CH ₂ -c-Pen	c-Pen
8	Me	CHF ₂	40	CH ₂ -c-Pen	CHF ₂
9	Et	Me	41	c-Bu	Me
10	Et	Et	42	c-Bu	Et
11	Et	i-Pr	43	c-Bu	i-Pr
12	Et	CH ₂ -c-Pr	44	c-Bu	CH ₂ -c-Pr
13	Et	CH ₂ -c-Pen	45	c-Bu	CH ₂ -c-Pen
14	Et	c-Bu	46	c-Bu	c-Bu
15	Et	c-Pen	47	c-Bu	c-Pen
16	Et	CHF ₂	48	c-Bu	CHF ₂
17	i-Pr	Me	49	c-Pen	Me
18	i-Pr	Et	50	c-Pen	Et
19	i-Pr	i-Pr	51	c-Pen	i-Pr
20	i-Pr	CH ₂ -c-Pr	52	c-Pen	CH ₂ -c-Pr
21	i-Pr	CH ₂ -c-Pen	53	c-Pen	CH ₂ -c-Pen
22	i-Pr	c-Bu	54	c-Pen	c-Bu
23	i-Pr	c-Pen	55	c-Pen	c-Pen
24	i-Pr	CHF ₂	56	c-Pen	CHF ₂
25	CH ₂ -c-Pr	Me	57	CHF ₂	Me
26	CH ₂ -c-Pr	Et	58	CHF ₂	Et
27	CH ₂ -c-Pr	i-Pr	59	CHF ₂	i-Pr
28	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pr	60	CHF ₂	CH ₂ -c-Pr
29	CH ₂ -c-Pr	CH ₂ -c-Pen	61	CHF ₂	CH ₂ -c-Pen
30	CH ₂ -c-Pr	c-Bu	62	CHF ₂	c-Bu
31	CH ₂ -c-Pr	c-Pen	63	CHF ₂	c-Pen
32	CH ₂ -c-Pr	CHF ₂	64	CHF ₂	CHF ₂

[本発明化合物の製造方法]

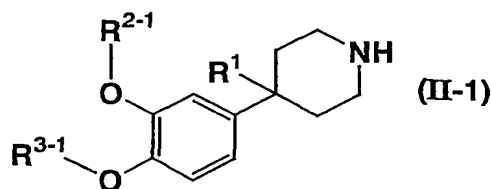
一般式 (I) で示される本発明化合物は、以下の方法または実施例に記載した方法により製造することができる。

- [1] 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、 R^6 が C 1 ～ 8 アルコキシ基またはフェニル基で置換された C 1 ～ 8 アルキル基を表わし、 $-OR^2$ および $-OR^3$ が水酸基を表わさない化合物、すなわち、一般式 (IA)

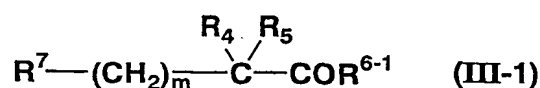


- (式中、 R^{6-1} は C 1 ～ 8 アルコキシ基またはフェニル基で置換された C 1 ～ 8 アルキル基を表わす。 $-OR^{2-1}$ および $-OR^{3-1}$ は、 $-OR^2$ および $-OR^3$ と同じ意味を表わす。ただし、いずれも水酸基を表わさないものとする。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は以下に示す a) ～ c) の方法によって製造することができる。

- a) 一般式 (IA) で示される化合物は、一般式 (II-1)



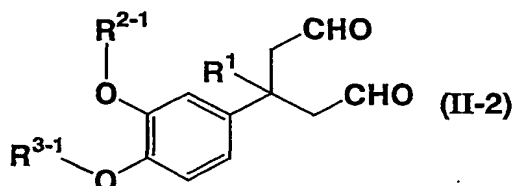
- (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (III-1)



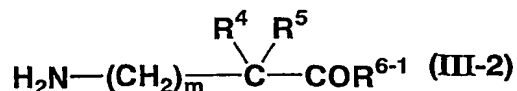
(式中、 R^7 は脱離基(例えば、ハロゲン原子、トリフルオロメチルスルホニルオキシ基、メシルオキシ基、トシルオキシ基)を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を反応させることにより製造することができる。

- 5 一般式(II-1)で示される化合物と、一般式(III-1)で示される化合物の反応は公知であり、例えば不活性有機溶媒(ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等)中、塩基(炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン、ピリジン、2,6-ルチジン等)の存在下、0~100℃で反応させることにより行なわれる。

b) 一般式(IA)で示される化合物は、一般式(II-2)



- (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、
15 一般式(III-2)

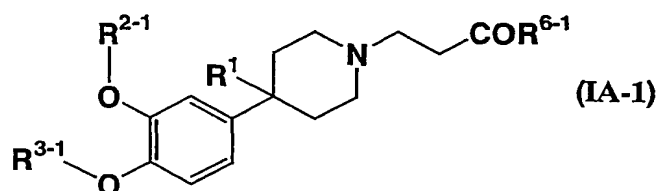


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を反応させることにより製造することができる。

- 一般式(II-2)で示される化合物と、一般式(III-2)で示される化合物
20 の反応は公知であり、例えば不活性有機溶媒(ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、塩化メチレン、ジクロロエタン、ジエチ

ルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等) および酢酸の混合溶媒中、還元剤(水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$)、水素化シアノホウ素ナトリウム(NaBH_3CN)等)の存在下、 $0\sim 100^\circ\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

- 5 c) また、一般式(IA)で示される化合物のうち、 m が1を表わし、 R^4 および R^5 が水素原子を表わす化合物、すなわち、一般式(IA-1)



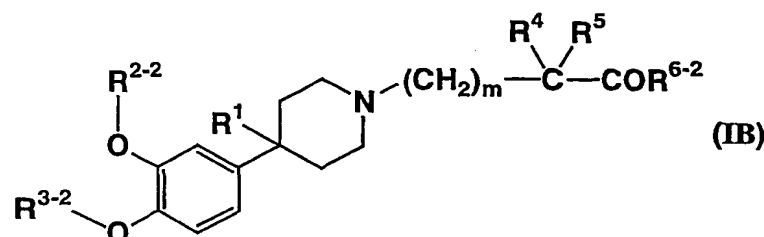
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、前記一般式(II-1)で示される化合物と、一般式(IV)



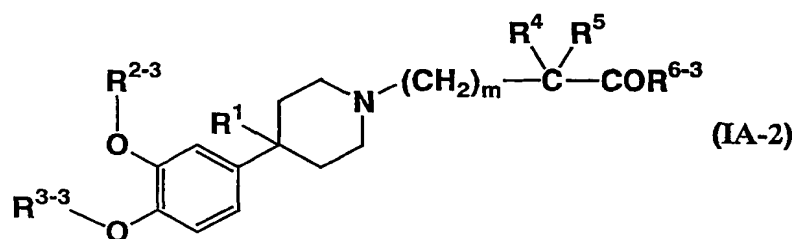
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を反応させることにより製造することができる。

- 一般式(II-1)で示される化合物と、一般式(IV)で示される化合物の反応は公知であり、例えば不活性有機溶媒(ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等)中、塩基(炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン、ピリジン、2,6-ルチジン等)の存在下、 $0\sim 100^\circ\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。
- 15

- [2] 一般式(I)で示される本発明化合物のうち、 $-\text{COR}^6$ 基、 $-\text{OR}^2$ 基、または $-\text{OR}^3$ 基の少なくとも1つの基がカルボキシル基または水酸基を表わす化合物、すなわち一般式(IIb)
- 20



- (式中、 $-\text{COR}^{6-2}$ 基、 $-\text{OR}^{2-2}$ 基および $-\text{OR}^{3-2}$ 基は、 $-\text{COR}^6$ 基、 $-\text{OR}^2$ 基および $-\text{OR}^3$ 基と同じ意味を表わす。ただし、少なくとも1つの基がカルボキシル基、または水酸基を表わすものとし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、前記した方法によって製造した一般式 (IA) のうち、 $-\text{COR}^{6-1}$ 、 $-\text{OR}^{2-1}$ または $-\text{OR}^{3-1}$ が保護基によって保護されたカルボキシル基または水酸基を表わす化合物、すなわち、一般式 (IA-2)



- 10 (式中、 $-\text{COR}^{6-3}$ 、 $-\text{OR}^{2-3}$ および $-\text{OR}^{3-3}$ は、 $-\text{COR}^6$ 、 $-\text{OR}^2$ および $-\text{OR}^3$ と同じ意味を表わす。ただし、少なくとも1つの基が保護基によって保護されたカルボキシル基または水酸基を表わすものとし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を保護基の脱保護反応に付すことによって製造することができる。
- 15 カルボキシル基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、*t*-ブチル基、ベンジル基が挙げられる。

水酸基の保護基としては、例えばメトキシメチル基、2-テトラヒドロピラニル基、*t*-ブチルジメチルシリル基、*t*-ブチルジフェニルシリル基、

アセチル基、ベンジル基が挙げられる。

カルボキシ基、または水酸基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis 3rd edition, Wiley, New York, 1999

5 に記載されたものが用いられる。

カルボキシ基、または水酸基の保護基の脱保護反応はよく知られており、例えば、

- (1) アルカリ条件下における脱保護反応、
- (2) 酸性条件下における脱保護反応、
- 10 (3) 加水素分解による脱保護反応、
- (4) シリル基の脱保護反応等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

- (1) アルカリ条件下における脱保護反応は、例えば、有機溶媒（メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド等）中、アルカリ金属の水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、アルカリ土類金属の水酸化物（水酸化バリウム、水酸化カルシウム等）または炭酸塩（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）、有機アミン（トリエチルアミン、ジイソピルエチルアミン、ピペラジン等）または四級アンモニウム塩（テトラブチルアンモニウムフルオライド等）あるいはその水溶液
- 20 もしくはこれらの混合物を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

- (2) 酸条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒（塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等）中、有機酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸等）、または無機酸（塩酸、硫酸等）もしくはこれらの混合物（臭化水素／酢酸等）中、0～100℃の温度で行なわれる。
- 25

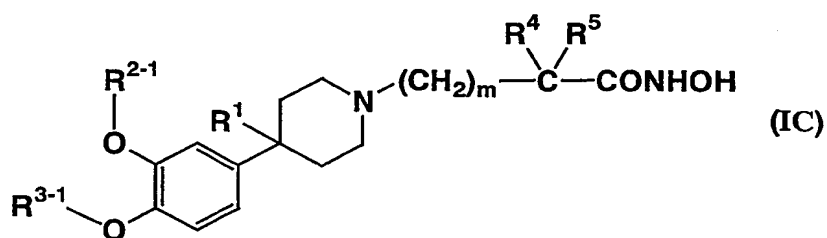
- (3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒（エーテル系（テト

ラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等)、
 アルコール系(メタノール、エタノール等)、ベンゼン系(ベンゼン、トル
 エン等)、ケトン系(アセトン、メチルエチルケトン等)、ニトリル系(ア
 セトニトリル等)、アミド系(ジメチルホルムアミド等)、水、酢酸エチル、
 5 酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等)中、触媒(パラジウム-炭素、パ
 ラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等)の存在下、
 常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0~20
 0℃の温度で行なわれる。

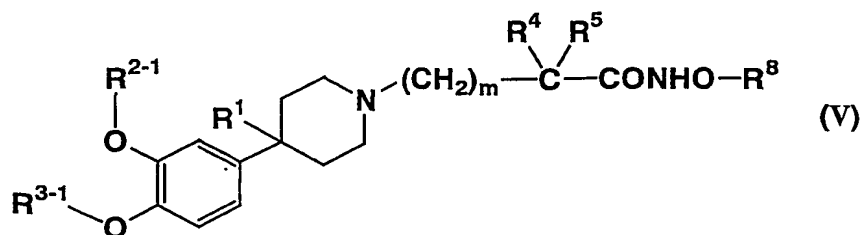
(4) シリル基の脱保護反応は、例えば、水と混和しうる有機溶媒(テト
 10 ラヒドロフラン、アセトニトリル等)中、テトラブチルアンモニウムフルオ
 ライドを用いて、0~40℃の温度で行なわれる。

当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い
 分けることにより、目的とする本発明化合物を容易に製造することができる。

[3] 一般式(I)で示される化合物のうち、R⁶が-NH₂を表わし、-
 15 O-R²および-O-R³が水酸基を表わさない化合物、すなわち、一般式(IC)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、
 一般式(V)



(式中、 R^8 はヒドロキサム酸の保護基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を脱保護反応に付すことにより製造することができる。

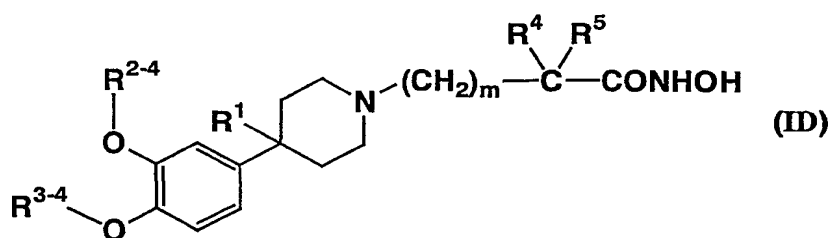
ヒドロキサム酸の保護基としては t -ブチル基、 $-C(CH_3)_2-OCH_3$ 基、ベンジル基、 t -ブチルジメチルシリル基およびテトラヒドロピラン-1-イル基等が挙げられるが、それ以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis* 3rd edition, Wiley, New York, 1999 に記載されたものが用いられる。

10 ヒドロキサム酸の保護基の脱保護反応はよく知られており、例えば、

- (1) アルカリ条件下における脱保護反応、
- (2) 酸性条件下における脱保護反応、
- (3) 加水素分解による脱保護反応、
- (4) シリル基の脱保護反応等が挙げられる。

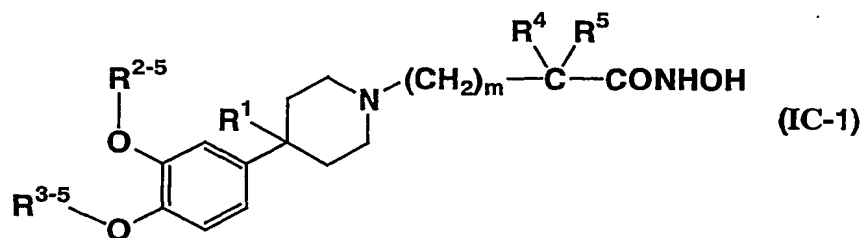
15 これらの反応は前記と同様の方法によって行なうことができる。

[4] 一般式(I)で示される化合物のうち、 R^6 が $-NHOH$ を表わし、少なくとも1つの $-OR^2$ または $-OR^3$ が水酸基を表わす化合物、すなわち、一般式(ID)



20 (式中、 $-OR^{2-4}$ 基および $-OR^{3-4}$ 基は、 $-OR^2$ 基および $-OR^3$ 基と同じ意味を表わす。ただし、少なくとも1つの基が水酸基を表わすものとし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、前記した

方法によって製造した一般式 (IC) のうち、 $-\text{OR}^{2-1}$ または $-\text{OR}^{3-1}$ が保護基によって保護された水酸基を表わす化合物、すなわち、一般式 (IC-1)



(式中、 $-\text{OR}^{2-5}$ および $-\text{OR}^{3-5}$ は、 $-\text{OR}^2$ および $-\text{OR}^3$ と同じ意味を表わす。ただし、少なくとも1つの基が保護基によって保護された水酸基を表わすものとし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を保護基の脱保護反応に付することによって製造することができる。

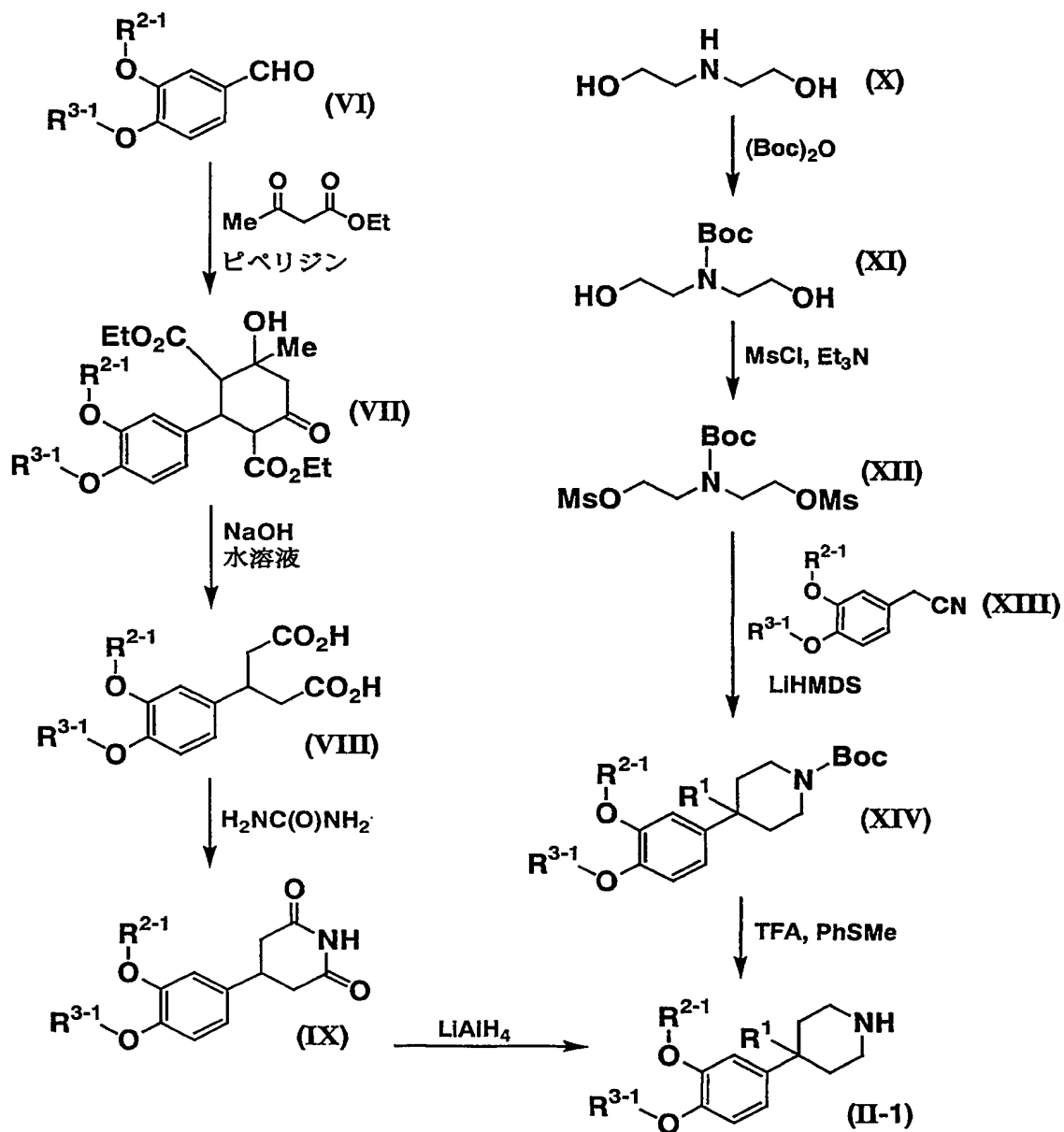
保護基の脱保護反応は前記した方法によって行なうことができる。

一般式 (II-1)、(II-2)、(III-1)、(III-2)、(IV) および (V) で示される化合物はそれ自体公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。

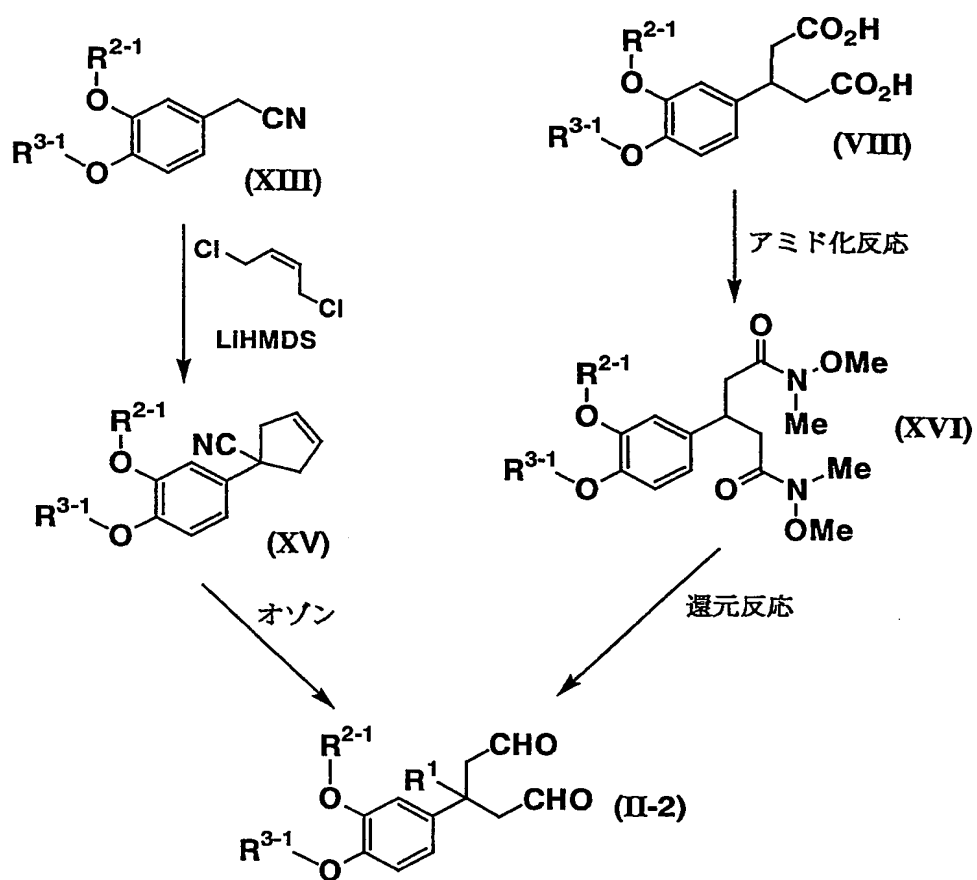
例えば、一般式 (II-1)、(II-2) および (V) で示される化合物は以下の反応工程式 1 乃至 3 で示される方法により製造することができる。

反応工程式中、Me はメチル基を表わし、Et はエチル基を表わし、Boc は t-ブトキシカルボニル基を表わし、Ms はメシル基を表わし、LiHMDs はリチウムヘキサメチルジシラザンを表わし、TFA はトリフルオロ酢酸を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

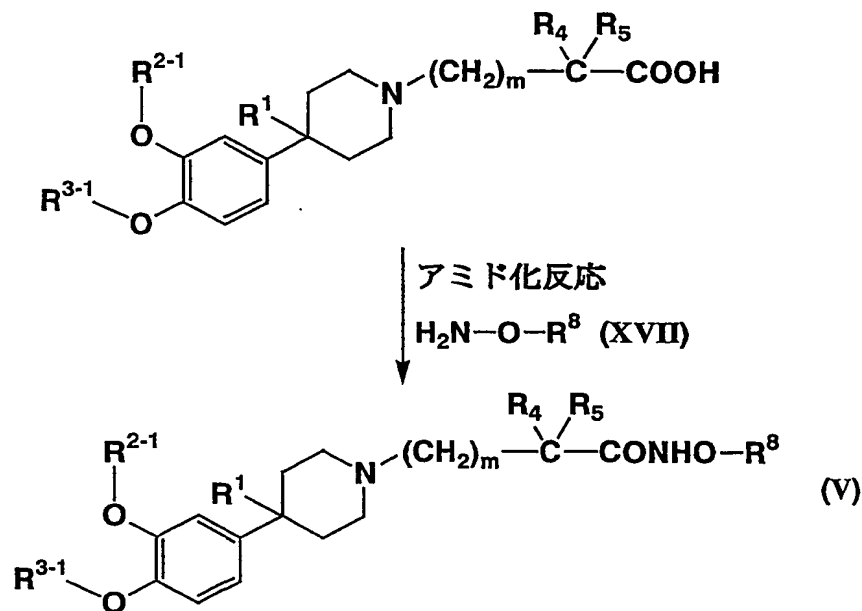
反応工程式 1



反応工程式 2



反応工程式 3



反応工程式 1 および 3 中、出発原料として用いる一般式 (VI)、(X)、(XIII) および (XVII) で示される化合物は公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。

- 5 本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行な
- 10 ってもよい。

[薬理効果]

一般式 (I) で示される本発明化合物が PDE 4 阻害活性を有することは、以下の実験によって証明された。

インビトロ (in vitro) 酵素アッセイ

- 15 実験方法：

U937細胞（ヒト単球由来）を10%ウシ胎児血清を含むPRMI1640培地中で培養した。U937細胞を回収し、20mMトリス塩酸（Tris-HCl）[pH8.0, PMSF（1mM）、ロイペプチン（Leupetin）（1μg/ml）、ペプスタチンA（pepstatin A）（1μg/ml）] 中でホモジナイズした。遠心分離（15,000rpmで10分間）後、上清を回収し、0.45μmのフィルターでろ過した。サンプルをMono Q（ファルマシア社製、強陰イオン交換カラム）カラムに載せ、NaClの0~0.8Mの濃度勾配で溶出した。10μMロリプラム（rolipram：PDE4選択的阻害剤）によりPDE活性の消失した画分を回収し、PDE4阻害活性を測定するための酵素液として使用した。

酵素活性測定は、以下の方法で行なった。80μlの希釈酵素液（0.1mg/kgウシ血清アルブミン含有リン酸バッファー（pH7.4））、10μlの本発明化合物液（10%DMSO）および10μlの³H-cAMP（20,000cpm、10μM）[MgSO₄（100mM）およびウシ血清アルブミン（1mg/ml）を含むイミダゾールバッファー（100mM、pH7.5）]を混合し、室温で30分間インキュベートした。2.5分間電子レンジ処理し反応を停止させた。遠心（2,000rpmで1分間）後、10μlのヘビ毒（snake venom）（1mg/ml、シグマ社製、商品番号V7000）を加え、室温で30分間インキュベートした。上清50μlをアルミナカラム（100μl）に載せ、80μlの0.005N塩酸で溶出し、溶出液の放射活性を測定した。

本発明化合物のPDE4阻害活性率を以下の式より算出した。

$$\text{PDE4活性阻害率}(\%) = (1 - \text{本発明化合物存在下の放射活性} / \text{本発明化合物非存在下の放射活性}) \times 100$$

IC₅₀値はPDE4活性を50%阻害する本発明化合物濃度として、各化合物について算出した。

実験結果を表11に示す。

表 1 1

実施例番号	I C ₅₀ (nM)
3	0.03

TNF α 産生抑制作用

健常人より採取したヘパリン加血液を 96-well plate の 1 well あたりに 180 μ L ずつ分注した。本発明化合物溶液 (DMSO の終濃度、0.1% 以下) を 5 10 μ L 添加し、30 分間、37℃ で 5% CO₂ インキュベータ内に静置する。これに 10 μ L の LPS 溶液を添加して反応を開始した。CO₂ インキュベータ (5% CO₂、加湿) にて 6 時間インキュベート後、plate を振とうさせ、300 × g、5 分間遠心し、上清 (血漿) を 50 μ L 回収した。ヒト TNF α ELISA キット (DIACLONE Cat No. 850.090.096) を用い、添付の方法に従って上清中の TNF α 量を測定した。その結果、本発明化合物は用量依存的な抑制作用を示した。

[毒性]

一般式 (I) で示される本発明化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全であると考えられる。

15

産業上の利用可能性

[医薬品への適用]

本発明化合物は、PDE 4 阻害活性を有することで、炎症性疾患 (喘息、閉塞性肺疾患、敗血症、サルコイドーシス、腎炎、肝炎、腸炎等)、糖尿病性疾患、アレルギー性疾患 (アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎等)、自己免疫疾患 (潰瘍性大腸炎、クローン病、リュウマチ、乾癬、多発性硬化症、膠原病等)、骨粗しょう症、骨折、肥満症、抗うつ、パーキンソン病、痴呆症、虚血再かん流障害、白血病、AIDS 等の予

防および／または治療に有用であると考えられる。

本発明で用いる一般式（I）で示される化合物、その非毒性の塩、またはその水和物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

- 5 投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1mgから1000mgの範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、1mgから100mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与（好ましくは、
10 静脈内投与）されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

- 一般式（I）で示される化合物を投与する際には、経口投与のための固体
15 組成物、液体組成物およびその他の組成物および非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤、点眼剤、吸入剤等として用いられる。

経口投与のための固体組成物には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。

カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

- 20 このような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えばラクトース、マンニトール、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。
組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン
25 酸マグネシウムのような潤滑剤、繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸の

ような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤または丸剤は必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被覆していてもよいし、また 2 以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる不活性な希釈剤（例えば、精製水、エタノール）に含有される。この組成物は、不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方されるスプレー剤が含まれる。この組成物は不活性な希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第 3,095,355 号に詳しく記載されている。

本発明による非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性および／または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水および生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート 80（登録商標）等がある。また、無菌の水性と非水性の溶液剤、懸濁剤および乳濁剤を混合して使用してもよい。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶

- 解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでいてもよい。これらはバクテリア保留フィルターを通する過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、例えば凍結乾燥品の使用前に、無菌化または無菌の注射用蒸留水または
- 5 他の溶媒に溶解して使用することもできる。

非経口投与のための点眼剤の剤形としては、点眼液、懸濁型点眼液、乳濁型点眼液、用時溶解型点眼液および眼軟膏が含まれる。

- これらの点眼剤は公知の方法に準じて製造される。例えば、点眼液の場合には、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、緩衝化剤（リン酸ナ
- 10 トリウム、酢酸ナトリウム等）、界面活性剤（ポリソルベート 80（商品名）、ステアリン酸ポリオキシシル 40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等）、安定化剤（クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等）、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）などを必要に応じて適宜選択して調製される。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって調製される。

- 15 非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤又は吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させて使用する形態であってもよい。

これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

- 例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベ
- 20 ン等）、着色剤、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、増粘剤（カリボキシビニルポリマー等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

- 吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（ステアリン酸およびその塩等）、結合剤（デンプン、デキストリン等）、賦形剤（乳糖、セルロース等）、着色剤、
- 25 防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器（アトマイザー、ネブライザー）が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

5 非経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外溶液剤、軟膏、塗布剤、直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

発明を実施するための最良の形態

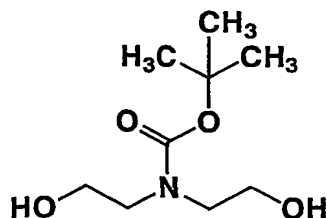
10 以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

クロマトグラフィーによる分離の箇所、TLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

15

参考例 1

（*t*-ブトキシ）-N，N-ビス（2-ヒドロキシエチル）カルボキサミド



20 ビス（2-ヒドロキシエチル）アミン（20.0 g）の塩化メチレン（200 ml）溶液に、0℃でジ-*t*-ブチルジカーボネート（45.6 g）の塩化メチレン（50 ml）溶液を滴下し、0℃で1.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチ

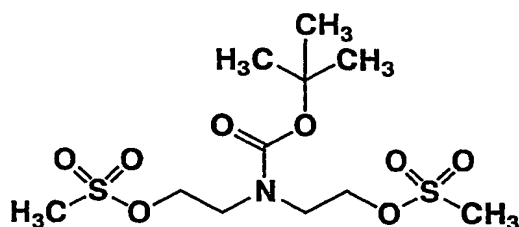
ル＝2：1→1：2→酢酸エチルのみ）で精製し、下記物性値を有する標題化合物（41.0 g）を得た。

TLC：Rf 0.56（クロロホルム：メタノール＝10：1）；

NMR（CDCl₃）：δ 3.80（s, 4H）, 3.43（s, 4H）, 3.60-3.00（br, 2H）, 1.47（s, 9H）。

参考例 2

（*t*-ブトキシ）-N,N-ビス（2-（メチルスルホニルオキシ）エチル）カルボキサミド



10

参考例 1 で製造した化合物（7.85 g）の塩化メチレン（80 ml）溶液に、
 -78℃でトリエチルアミン（16.0 ml）およびメシルクロライド（8.89 ml）
 を滴下した。反応混合物を-78℃で10分間攪拌後、水を加え、室温に昇
 温した。反応混合物を酢酸エチル（2回）で抽出した。抽出液を飽和食塩水
 で洗浄した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、下記物
 性値を有する標題化合物（13.2 g）を得た。

15

TLC：Rf 0.64（酢酸エチル）；

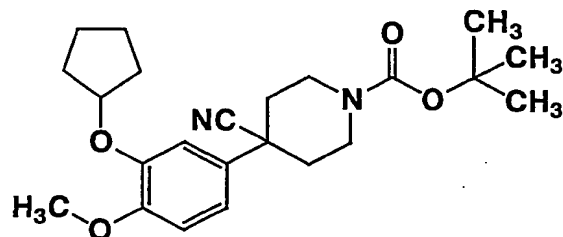
NMR（CDCl₃）：δ 4.40-4.25（m, 4H）, 3.62（br.t, J = 5.4 Hz, 4H）, 3.04（s, 6H）, 1.48（s, 9H）。

20

参考例 3

4-（3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル）-4-シアノピ

ペリジーン-1-イルカルボン酸・t-ブチルエステル

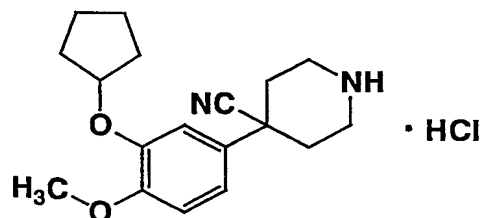


- 2- (3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル) エタンニトリル (2.50 g) の無水テトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に、 -78°C で 1.0 M リチウムヘキサメチルジシラザン (LiHMDS; 24.0 ml in THF) を滴下し、 -78°C で 20 分間攪拌した。反応混合物に、参考例 2 で製造した化合物 (2.17 g) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を滴下し、室温まで昇温後、2 時間攪拌した。反応混合物を氷水および飽和食塩水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：ジエチルエーテル = 2 : 1 \rightarrow 1 : 2 \rightarrow ジエチルエーテルのみ) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (1.78 g) を得た。

TLC : Rf 0.56 (ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1)。

15 参考例 4

4- (3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル) -4-シアノピペリジン・塩酸塩



参考例 3 で製造した化合物 (1.68 g) の塩化メチレン (10 ml) 溶液に室温で、メチルチオベンゼン (5 ml) およびトリフルオロ酢酸 (5 ml) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、塩化メチレン (2 回) で抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。

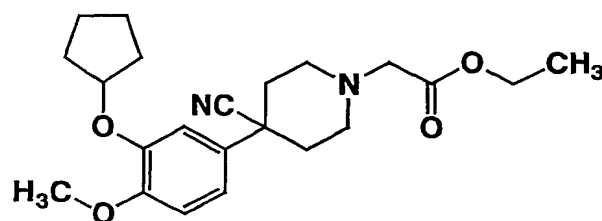
- 5 残渣に 4 N 塩化水素-酢酸エチル溶液 (1 ml) を加え、減圧下濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出した固体をろ過し、下記物性値を有する標題化合物 (510 mg) を得た。

TLC : R_f 0.33 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

- 10 NMR (CDCl₃) : δ 10.02 (br.s, 2H), 7.10-7.00 (m, 2H), 6.88 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.82 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.80-3.60 (m, 2H), 3.50-3.30 (m, 2H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.40-2.20 (m, 2H), 2.10-1.80 (m, 6H), 1.80-1.60 (m, 2H)。

実施例 1

- 2- (4- (3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル) -4-シアノピペリジン-1-イル) 酢酸・エチルエステル
15



- 参考例 4 で製造した化合物 (300 mg)、炭酸カリウム (246 mg)、ジメチルホルムアミド (4 ml) および 2-ブロモ酢酸・エチルエステル (0.15 ml) の混合物を室温で 20 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 → 1 : 1 → 酢酸エチルのみ) で精製し、下記物性値を有する
20

本発明化合物（341mg）を得た。

TLC : Rf 0.36 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

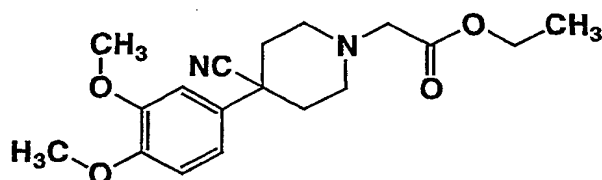
NMR (CDCl₃) : δ 7.10-6.95 (m, 2H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.79 (m, 1H),
4.22 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.15-3.00 (m, 2H), 2.75-2.55
5 (m, 2H), 2.30-2.05 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 2H), 2.00-1.80 (m, 6H), 1.80-1.50 (m,
2H), 1.30 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

実施例 1 (1) ~ 実施例 1 (14)

参考例 4 で製造した化合物または相当するアミン誘導体と、2-ブロモ酢
10 酸・エチルエステルまたは相当するハロゲン誘導体を実施例 1 と同様の操作
に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

実施例 1 (1)

2- (4- (3, 4-ジメトキシフェニル) -4-シアノピペリジン-1-
15 イル) 酢酸・エチルエステル

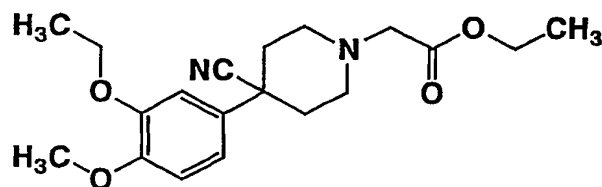


TLC : Rf 0.33 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.06 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H),
6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.31
20 (s, 2H), 3.15-3.00 (m, 2H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.30-2.15 (m, 2H), 2.15-2.00 (m,
2H), 1.30 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

実施例 1 (2)

2- (4- (3-エトキシ-4-メトキシフェニル) -4-シアノピペリジン-1-イル) 酢酸・エチルエステル

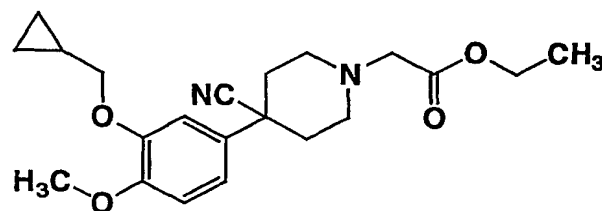


TLC : R_f 0.50 (酢酸エチル) ;

- 5 NMR (CDCl₃) : δ 7.30-6.95 (m, 2H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.13-3.05 (m, 2H), 2.73-2.60 (m, 2H), 2.26-2.15 (m, 2H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.47 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

10 実施例 1 (3)

2- (4- (3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル) -4-シアノピペリジン-1-イル) 酢酸・エチルエステル

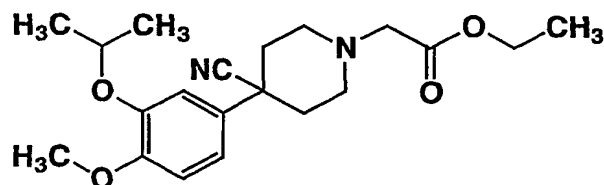


TLC : R_f 0.36 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

- 15 NMR (CDCl₃) : δ 7.05 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.15-3.00 (m, 2H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.25-2.10 (m, 2H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.40-1.20 (m, 1H), 0.70-0.60 (m, 2H), 0.40-0.30 (m, 2H)。

実施例 1 (4)

2- (4- (3-イソプロピルオキシ-4-メトキシフェニル) -4-シア
ノピペリジン-1-イル) 酢酸・エチルエステル

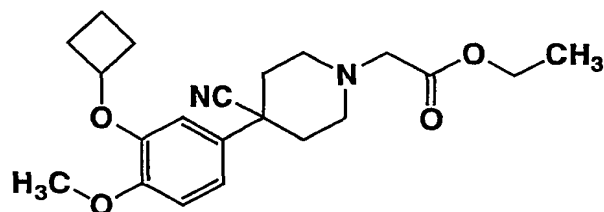


TLC : R_f 0.34 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.10-7.00 (m, 2H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.54 (sept, J = 6.0 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.30 (s, 2H), 3.20-3.00 (m, 2H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.25-2.10 (m, 2H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.37 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例 1 (5)

2- (4- (3-シクロブチルオキシ-4-メトキシフェニル) -4-シア
ノピペリジン-1-イル) 酢酸・エチルエステル



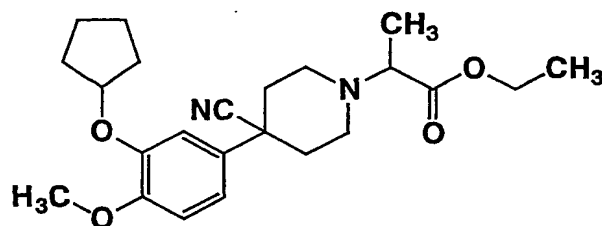
TLC : R_f 0.95 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.02-7.00 (m, 1H), 6.90-6.80 (m, 2H), 4.67 (quint, J = 7.2 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.12-3.05 (m, 2H), 2.73-2.60 (m, 2H), 2.55-2.43 (m, 2H), 2.33-2.00 (m, 6H), 1.93-1.78 (m, 1H),

1.76-1.60 (m, 1H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例 1 (6)

2 - (4 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - シ
5 アノピペリジン - 1 - イル) プロパン酸・エチルエステル

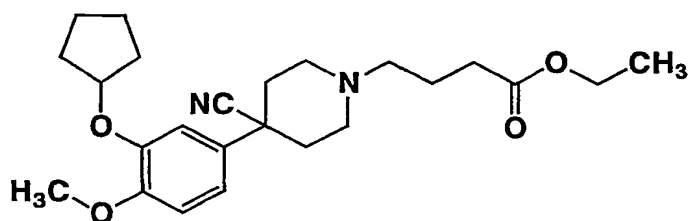


TLC : R_f 0.46 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.05-6.95 (m, 2H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.79 (m, 1H),
4.30-4.15 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.37 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.90-
10 2.65 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 4H), 2.00-1.80 (m, 6H), 1.75-1.50 (m, 2H), 1.35 (d, J
= 7.4 Hz, 3H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例 1 (7)

4 - (4 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - シ
アノピペリジン - 1 - イル) ブタン酸・エチルエステル



15

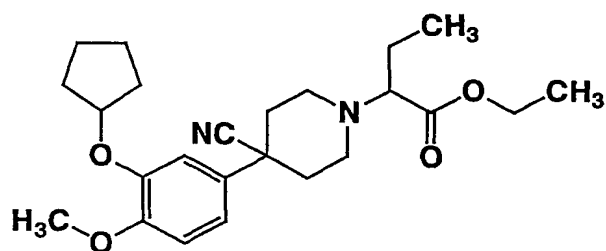
TLC : R_f 0.48 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 3) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.02-6.98 (m, 2H), 6.87-6.84 (m, 1H), 4.83-4.76 (m, 1H),
4.15 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.05-2.97 (m, 2H), 2.52-2.43 (m, 4H), 2.36

(t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.12-2.03 (m, 4H), 2.01-1.76 (m, 8H), 1.68-1.55 (m, 2H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例 1 (8)

- 5 2- (4- (3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル) -4-シアノピペリジン-1-イル) ブタン酸・エチルエステル

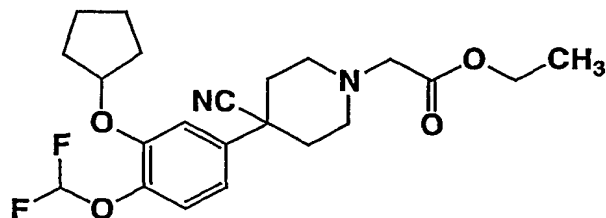


TLC : R_f 0.55 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

- 10 NMR (CDCl₃) : δ 7.02-6.98 (m, 2H), 6.88-6.83 (m, 1H), 4.83-4.76 (m, 1H), 4.24 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.16-3.10 (m, 1H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.95-2.84 (m, 1H), 2.79-2.69 (m, 1H), 2.13-2.01 (m, 4H), 2.00-1.54 (m, 10H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

実施例 1 (9)

- 15 2- (4- (3-シクロペンチルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル) -4-シアノピペリジン-1-イル) 酢酸・エチルエステル



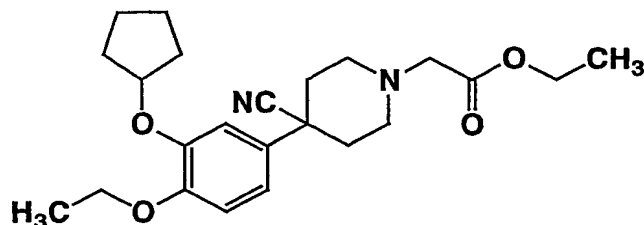
TLC : R_f 0.20 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.54 (t, J = 75.3 Hz, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.20-3.00 (m, 2H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 2H), 2.15-2.00 (m, 2H), 2.00-1.70 (m, 6H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

5

実施例 1 (10)

2- (4- (3-シクロペンチルオキシ-4-エトキシフェニル) -4-シアノピペリジン-1-イル) 酢酸・エチルエステル



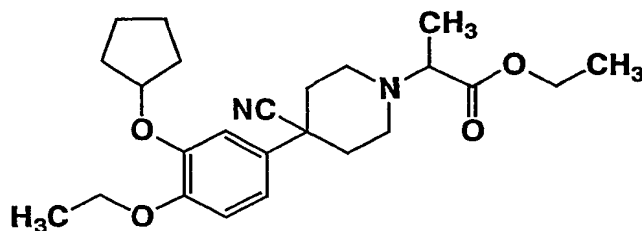
10 TLC : R_f 0.80 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.05-6.95 (m, 2H), 6.86 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.06 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.25-2.10 (m, 2H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.95-1.75 (m, 6H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

15

実施例 1 (11)

2- (4- (3-シクロペンチルオキシ-4-エトキシフェニル) -4-シアノピペリジン-1-イル) プロパン酸・エチルエステル



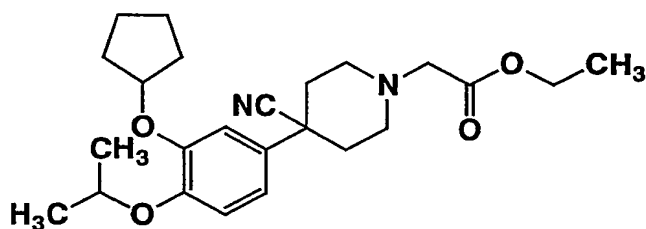
TLC : R_f 0.41 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.05-6.95 (m, 2H), 6.86 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.78 (m, 1H),
4.30-4.15 (m, 2H), 4.05 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.36 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.10-2.95 (m,
2H), 2.90-2.65 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 4H), 2.00-1.80 (m, 6H), 1.70-1.50 (m, 2H),
5 1.42 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.34 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.32 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

実施例 1 (12)

2 - (4 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - イソプロピルオキシフェニル)
- 4 - シアノピペリジン - 1 - イル) 酢酸・エチルエステル

10



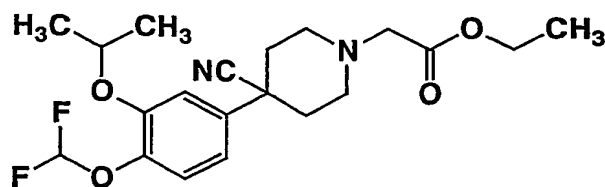
TLC : R_f 0.87 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.01-6.97 (m, 2H), 6.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.80-4.74 (m,
1H), 4.42 (sept, J = 6.0 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.12-3.02
(m, 2H), 2.72-2.61 (m, 2H), 2.26-2.14 (m, 2H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.90-1.75 (m,
15 2H), 1.65-1.50 (m, 6H), 1.31 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.28 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

実施例 1 (13)

2 - (4 - (3 - イソプロピルオキシ - 4 - ジフルオロメトキシフェニル)
- 4 - シアノピペリジン - 1 - イル) 酢酸・エチルエステル

20

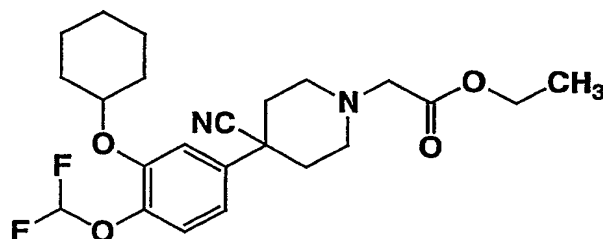


TLC : R_f 0.63 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 3) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 4.58 (sept, J = 6.1 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.14-3.06 (m, 2H), 2.73-2.63 (m, 2H), 2.26-2.15 (m, 2H), 2.21-2.04 (m, 2H), 1.37 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例 1 (14)

2 - (4 - (3 - シクロヘキシルオキシ - 4 - ジフルオロメトキシフェニル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - イル) 酢酸・エチルエステル

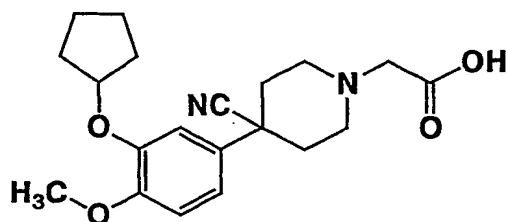


10 TLC : R_f 0.53 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.58 (t, J = 75.5 Hz, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.13-3.06 (m, 2H), 2.72-2.63 (m, 2H), 2.25-2.15 (m, 2H), 2.12-2.03 (m, 2H), 1.99-1.89 (m, 2H), 1.85-1.72 (m, 2H), 1.66-1.50 (m, 2H), 1.50-1.23 (m, 4H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例 2

2 - (4 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - イル) 酢酸



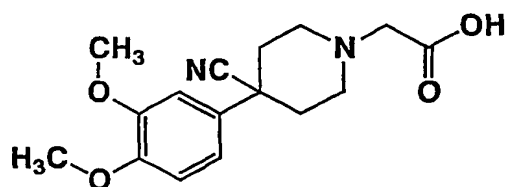
実施例 1 で製造した化合物 (330 mg)、エタノール (5 ml) および
 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.86 ml) の混合物を室温で 35 分間攪拌した。
 反応混合物を 2 N 塩酸 (0.86 ml) で中和後、トルエンで共沸した。残渣をシ
 5 リカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール：水 = 10 :
 2 : 0.1) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (278 mg) を得た。
 T L C : R f 0.22 (クロロホルム：メタノール：酢酸 = 10 : 1 : 0.2) ;
 N M R (CDCl₃) : δ 7.10-7.00 (m, 2H), 6.88 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.83 (m, 1H),
 4.30-4.00 (br, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.56 (br.d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.99
 10 (br.t, J = 12.6 Hz, 2H), 2.51 (br.t, J = 12.6 Hz, 2H), 2.19 (br.d, J = 12.6 Hz, 2H),
 2.05-1.75 (m, 6H), 1.70-1.55 (m, 2H)。

実施例 2 (1) ～実施例 2 (14)

実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 1 (1) ～実施例 1 (14) で
 15 製造した化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作に付すことにより、以下に
 示す本発明化合物を得た。

実施例 2 (1)

2 - (4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4 - シアノピペリジン - 1 -
 20 イル) 酢酸

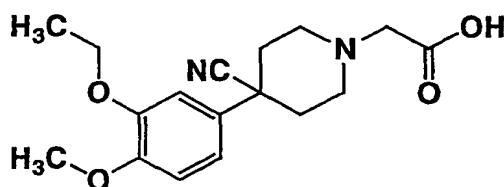


TLC : Rf 0.38 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 7.10-7.00 (m, 2H), 6.97 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.00-3.00 (br, 1H), 3.23 (s, 2H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.65-2.50 (m, 2H), 2.20-1.95 (m, 4H)。

実施例 2 (2)

2-(4-(3-(4-エトキシ-4-メトキシフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル)酢酸

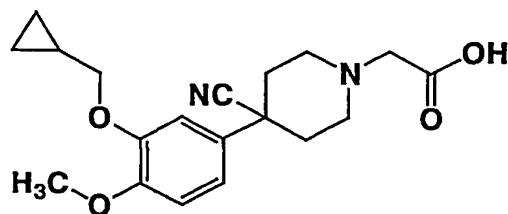


TLC : Rf 0.30 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.10-7.05 (m, 2H), 6.95-6.85 (m, 1H), 4.15 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.50-3.40 (m, 4H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.60-2.40 (m, 3H), 2.25-2.15 (m, 2H), 1.49 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

実施例 2 (3)

2-(4-(3-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル)酢酸

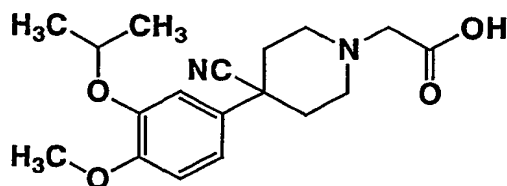


TLC : R_f 0.59 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 7.05-6.95 (m, 3H), 3.83 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.60-2.90 (br, 1H), 3.27 (s, 2H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.70-2.50 (m, 2H), 2.20-1.95 (m, 4H), 1.20 (m, 1H), 0.65-0.55 (m, 2H), 0.40-0.25 (m, 2H)。

実施例 2 (4)

2-(4-(3-イソプロピルオキシ-4-メトキシフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル) 酢酸

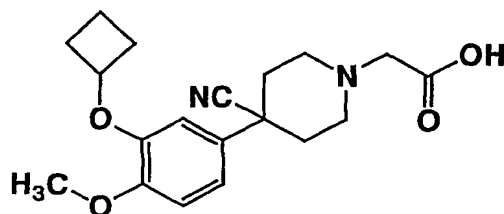


TLC : R_f 0.10 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.15-7.00 (m, 2H), 6.95-6.85 (m, 1H), 4.59 (sept, J = 6.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.60-3.50 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.05-2.93 (m, 2H), 2.85-2.60 (m, 1H), 2.60-2.40 (m, 2H), 2.24-2.12 (m, 2H), 1.37 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。

実施例 2 (5)

2-(4-(3-シクロブチルオキシ-4-メトキシフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル) 酢酸

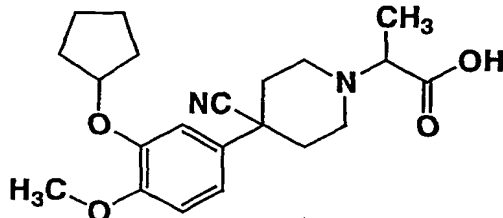


TLC : R f 0.10 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.10-7.00 (m, 1H), 6.95-6.85 (m, 2H), 4.71 (quint, J = 7.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.70-3.40 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.70-2.00 (m, 9H), 2.00-1.80 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 1H)。

実施例 2 (6)

2-(4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル) プロパン酸



10

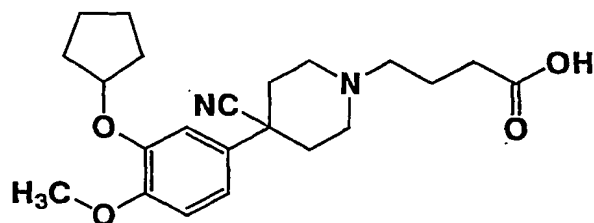
TLC : R f 0.67 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 15 : 2 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) 7.03-6.94 (m, 3H), 4.88-4.80 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.30 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.00-2.70 (br, 1H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.66-2.56 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 2H), 2.02-1.80 (m, 4H), 1.76-1.63 (m, 4H), 1.63-1.50 (m, 2H), 1.19 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。

15

実施例 2 (7)

4-(4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル) ブタン酸

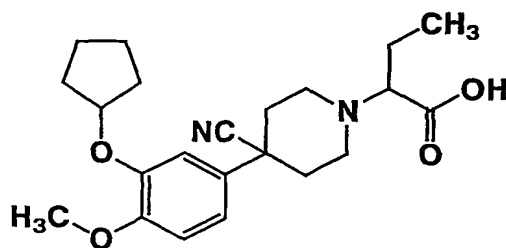


TLC : Rf 0.55 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 7.03-6.94 (m, 3H), 4.87-4.81 (m, 1H), 3.74 (s, 3H),
 3.31 (br, 1H), 3.01-2.96 (m, 2H), 2.44-2.38 (m, 2H), 2.33-2.21 (m, 4H), 2.13-2.08
 5 (m, 2H), 2.00-1.94 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.76-1.63 (m, 6H), 1.62-1.54 (m,
 2H)。

実施例 2 (8)

2 - (4 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - シ
 10 アノピペリジン - 1 - イル) ブタン酸

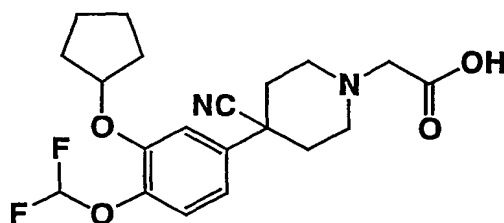


TLC : Rf 0.52 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 7.02-6.93 (m, 3H), 4.87-4.80 (m, 1H), 3.72 (s, 3H),
 3.31 (br, 1H), 3.05 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 2.97-2.86 (m, 2H), 2.81-2.70 (m, 1H),
 15 2.64-2.54 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 2H), 1.99-1.80 (m, 4H), 1.75-1.63 (m, 6H),
 1.63-1.51 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

実施例 2 (9)

2- (4- (3-シクロペンチルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル) 酢酸

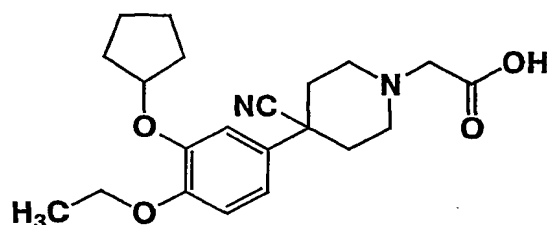


TLC : Rf 0.35 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 0.2) ;

- 5 NMR (DMSO- d_6) : δ 7.25-7.15 (m, 2H), 7.09 (dd, $J = 8.1, 2.1$ Hz, 1H), 7.01 (t, $J = 75.0$ Hz, 1H), 4.98 (m, 1H), 3.60-3.00 (br, 1H), 3.26 (s, 2H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.70-2.50 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 4H), 2.00-1.80 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 4H), 1.65-1.50 (m, 2H)。

10 実施例 2 (10)

2- (4- (3-シクロペンチルオキシ-4-エトキシフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル) 酢酸

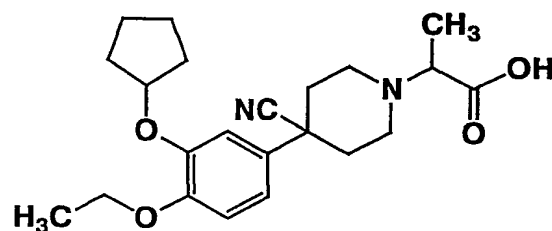


TLC : Rf 0.39 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 0.2) ;

- 15 NMR (DMSO- d_6) : δ 7.05-6.90 (m, 3H), 4.83 (m, 1H), 4.00 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.00-3.00 (br, 1H), 3.23 (s, 2H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.65-2.50 (m, 2H), 2.15-1.90 (m, 4H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 4H), 1.65-1.50 (m, 2H), 1.29 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

実施例 2 (11)

2 - (4 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - エトキシフェニル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - イル) プロパン酸



5

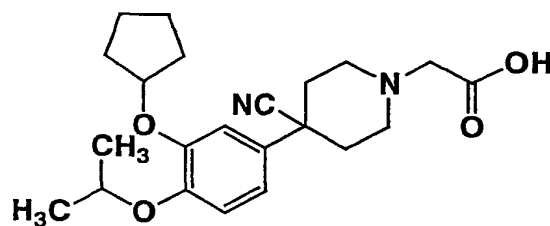
TLC : R_f = 0.47 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 0.2) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 7.05-6.90 (m, 3H), 4.83 (m, 1H), 3.99 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.90-3.00 (br, 1H), 3.31 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.05-2.85 (m, 2H), 2.73 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 2H), 2.05-1.80 (m, 4H), 1.80-1.60 (m, 4H), 1.65-1.50 (m, 2H), 1.29 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

10

実施例 2 (12)

2 - (4 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - イソプロピルオキシフェニル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - イル) 酢酸



15

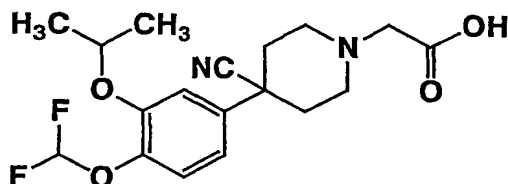
TLC : R_f = 0.20 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.84-4.78 (m, 1H), 4.44 (sept, J = 6.0 Hz, 1H), 3.48-3.34

(m, 4H), 3.02-2.90 (m, 2H), 2.48-2.30 (m, 2H), 2.20- 1.75 (m, 9H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.32 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。

実施例 2 (13)

- 5 2- (4- (3-イソプロピルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル) 酢酸

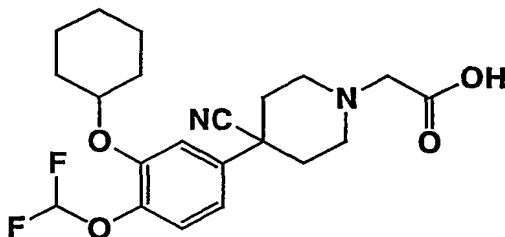


TLC : R_f 0.35 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

- NMR (DMSO-d₆) : δ 7.25 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11
 10 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 74.6 Hz, 1H), 4.74 (sept, J = 5.9 Hz, 1H),
 3.31 (br, 1H), 3.23 (s, 2H), 3.05-2.98 (m, 2H), 2.63-2.53 (m, 2H), 2.14-1.98 (m,
 4H), 1.28 (d, J = 5.9 Hz, 6H)。

実施例 2 (14)

- 15 2- (4- (3-シクロヘキシルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル) 酢酸



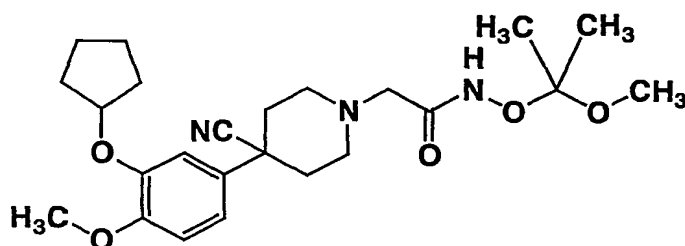
TLC : R_f 0.50 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 7.26 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.10

(dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 74.6$ Hz, 1H), 4.52 (m, 1H), 3.33 (br, 1H), 3.19 (s, 2H), 3.06-2.97 (m, 2H), 2.61-2.50 (m, 2H), 2.15-1.98 (m, 4H), 1.93-1.82 (m, 2H), 1.75-1.64 (m, 2H), 1.55-1.25 (m, 6H)。

5 参考例 5

N- (1-メチル-1-メトキシエチル) - 2- (4- (3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル) - 4-シアノピペリジン-1-イル) アセトアミド



- 10 実施例 2 で製造した化合物 (239 mg)、1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) -カルボジイミド (EDC; 192 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt; 135 mg)、ジメチルホルムアミド (4 ml) および (1-メトキシ-1-メチルエチル) オキサミン (0.35 ml) の混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、
- 15 水 (2 回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1 → 酢酸エチルのみ) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (289 mg) を得た。

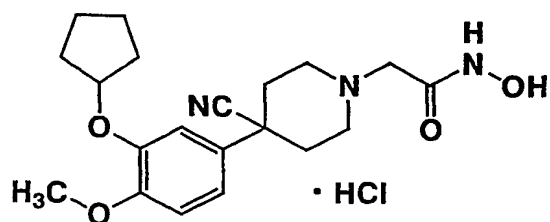
TLC : R_f 0.26 (酢酸エチル) ;

- 20 NMR (CDCl₃) : δ 8.94 (br.s, 1H), 7.05-6.90 (m, 2H), 6.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.81 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.23 (s, 2H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.80-2.65 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 2H), 2.10-1.75 (m, 8H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.46

(s, 6H)。

実施例 3

N-ヒドロキシー-2-(4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフ
5 エニル)-4-シアノピペリジン-1-イル) アセトアミド・塩酸塩



参考例 5 で製造した化合物 (280 mg)、メタノール (3 ml) および
2 N 塩酸 (0.35 ml) の混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物をトルエ
ンと共沸した。残渣をイソプロピルエーテルおよび少量のメタノールで粉碎
10 る過し、下記物性値を有する本発明化合物 (189 mg) を得た。

TLC : R_f 0.38 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

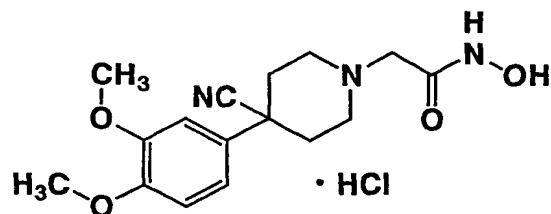
NMR (pyridine-d₅+CDCl₃) : δ 7.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.4, 2.4
Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.08 (br.s, 3H), 4.75 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.30
(s, 2H), 3.02 (br.d, J = 14.4 Hz, 2H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.20-1.95 (m, 4H), 2.00-
15 1.65 (m, 6H), 1.60-1.40 (m, 2H)。

実施例 4 ~ 実施例 4 (11)

実施例 2 で製造した化合物の代わりに実施例 2 (1) ~ 実施例 2 (12) で
製造した化合物を用いて、参考例 5 → 実施例 3 と同様の操作に付すことによ
20 り、以下に示す本発明化合物を得た。

実施例 4

N-ヒドロキシ-2-(4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-シアノ
 ピペリジン-1-イル)アセトアミド・塩酸塩

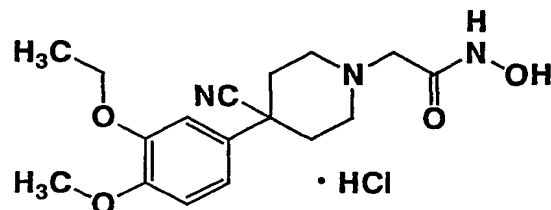


TLC: R_f 0.21 (クロロホルム:メタノール=10:1);

- 5 NMR (pyridine-d₅+CDCl₃): δ 7.05-6.95 (m, 2H), 6.85 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.80-6.00 (br, 3H), 3.75 (s, 6H), 3.28 (s, 2H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.20-1.90 (m, 4H)。

実施例4 (1)

- 10 N-ヒドロキシ-2-(4-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-4-シアノ
 ピペリジン-1-イル)アセトアミド・塩酸塩



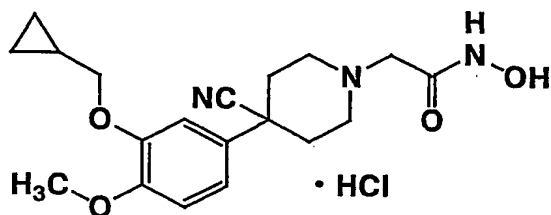
TLC: R_f 0.15 (酢酸エチル);

- 15 NMR (pyridine-d₅+CDCl₃) 8.30-7.00 (m, 5H), 6.93-6.87 (m, 1H), 3.95 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.15-1.95 (m, 4H), 1.33 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

実施例4 (2)

N-ヒドロキシ-2-(4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシ

フェニル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - イル) アセトアミド・塩酸塩

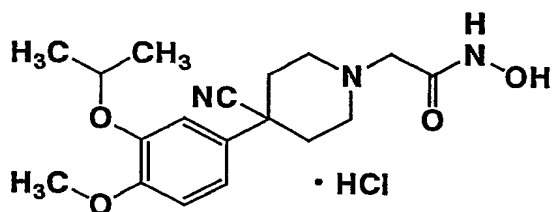


TLC : Rf 0.31 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (pyridine- d_5 +CDCl₃) : δ 8.80-7.50 (br, 3H), 7.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H),
 5 7.02 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 6.9 Hz, 2H),
 3.73 (s, 3H), 3.30 (s, 2H), 3.10-2.90 (m, 2H), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.15-1.95 (m,
 4H), 1.26 (m, 1H), 0.55-0.45 (m, 2H), 0.35-0.25 (m, 2H)。

実施例 4 (3)

10 N-ヒドロキシー-2-(4-(3-イソプロピルオキシ-4-メトキシフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル)アセトアミド・塩酸塩

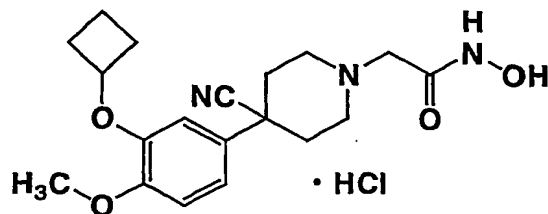


TLC : Rf 0.22 (酢酸エチル) ;

NMR (pyridine- d_5 +CDCl₃) : δ 7.10 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 6.0, 2.1
 15 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.25-5.50 (m, 3H), 4.51 (sept, J = 6.0 Hz, 1H),
 3.73 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.75-2.55 (m, 2H), 2.15-1.95 (m,
 4H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。

実施例 4 (4)

N-ヒドロキシー-2-(4-(3-シクロブチルオキシ-4-メトキシフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル) アセトアミド・塩酸塩

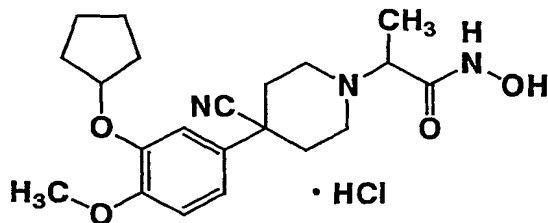


TLC : R_f 0.20 (酢酸エチル) ;

- 5 NMR (pyridine-d₅+CDCl₃) : δ 7.05-7.00 (m, 2H), 6.95-6.88 (m, 1H), 6.80-6.20 (m, 3H), 4.65 (quint, J = 6.9 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.20-1.90 (m, 6H), 1.75-1.40 (m, 2H)。

10 実施例 4 (5)

N-ヒドロキシー-2-(4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル) プロパンアミド・塩酸塩

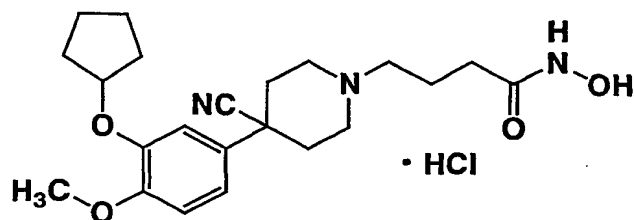


TLC : R_f 0.44 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

- 15 NMR (pyridine-d₅+CDCl₃) : δ 7.20 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.45 (br, 3H), 4.82-4.75 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.53 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.23-3.02 (m, 3H), 2.93-2.82 (m, 1H), 2.26-2.10 (m, 4H), 1.95-1.65 (m, 6H), 1.53-1.41 (m, 2H), 1.47 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

実施例 4 (6)

N-ヒドロキシー-4-(4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ブタンアミド・塩酸塩

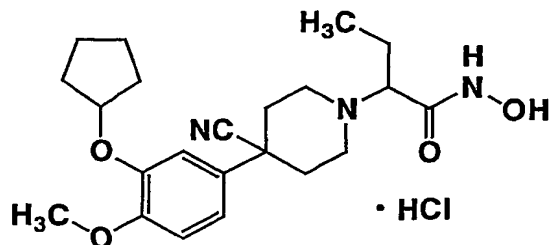


TLC : R_f 0.63 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (pyridine-d₅ + CDCl₃) : δ 7.29 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.04 (br, 3H), 4.89-4.83 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.32-3.28 (m, 2H), 2.90-2.63 (m, 6H), 2.46 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.26-2.14 (m, 4H), 1.92-1.85 (m, 4H), 1.80-1.66 (m, 2H), 1.56-1.45 (m, 2H)。

実施例 4 (7)

N-ヒドロキシー-2-(4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル)ブタンアミド・塩酸塩



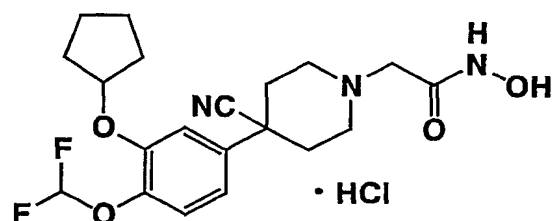
TLC : R_f 0.54 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (pyridine-d₅ + CDCl₃) : δ 7.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.35 (br, 3H), 4.83-4.76 (m, 1H), 3.72 (s, 3H),

3.34-3.15 (m, 4H), 3.06-2.96 (m, 1H), 2.27-2.00 (m, 5H), 1.95-1.62 (m, 7H), 1.54-1.39 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例 4 (8)

- 5 N-ヒドロキシ-2-(4-(3-シクロペンチルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル)アセトアミド・塩酸塩

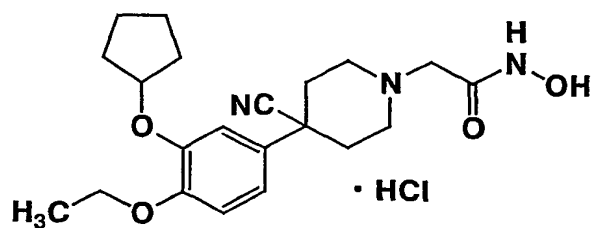


TLC: R_f 0.36 (クロロホルム:メタノール=10:1);

- 10 NMR (pyridine-d₅+CDCl₃): δ 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 75.0 Hz, 1H), 6.60-5.60 (br, 3H), 4.74 (m, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 4H), 1.85-1.60 (m, 6H), 1.60-1.40 (m, 2H)。

15 実施例 4 (9)

N-ヒドロキシ-2-(4-(3-シクロペンチルオキシ-4-エトキシフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル)アセトアミド・塩酸塩



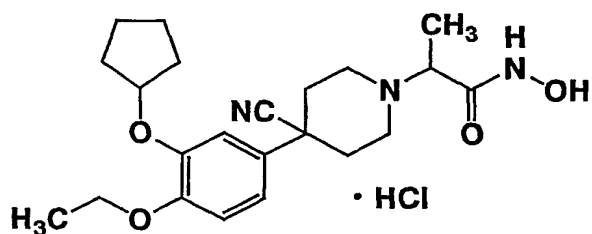
TLC : R_f 0.36 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (pyridine-d₅+CDCl₃) : δ 8.10-7.20 (br, 3H), 7.10 (d, J = 2.1 Hz, 1H),
7.00 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.76 (m, 1H), 3.97 (q, J =
6.9 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.20-1.95 (m,
5 4H), 2.00-1.65 (m, 6H), 1.60-1.40 (m, 2H), 1.31 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

実施例 4 (10)

N-ヒドロキシ-2-(4-(3-シクロペンチルオキシ-4-エトキシフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル)プロパンアミド・塩酸塩

10



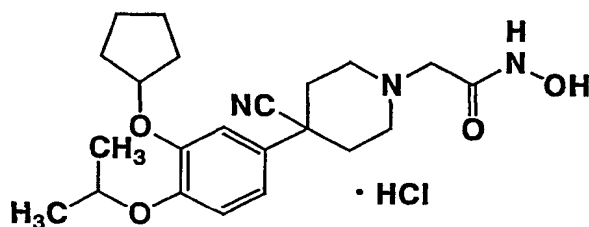
TLC : R_f 0.37 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (pyridine-d₅+CDCl₃) : δ 7.14 (br.s, 1H), 7.03 (br.d, J = 8.4 Hz, 1H),
6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30-6.60 (br, 3H), 4.77 (m, 1H), 3.97 (q, J = 7.2 Hz,
2H), 3.42 (m, 1H), 3.15-3.00 (m, 2H), 2.96 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.20-2.00 (m,
15 4H), 2.00-1.60 (m, 6H), 1.60-1.40 (m, 2H), 1.42 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.31 (t, J =
7.2 Hz, 3H)。

実施例 4 (11)

N-ヒドロキシ-2-(4-(3-シクロペンチルオキシ-4-イソプロピルオキシフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル)アセトアミド・塩酸塩

20

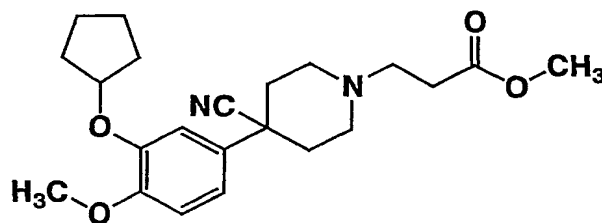


TLC : R_f 0.40 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (pyridine-d₅+CDCl₃) : δ 7.15-7.10 (m, 1H), 7.05-6.90 (m, 2H), 5.80-5.35 (m, 3H), 4.78-4.72 (m, 1H), 4.46 (sept, J = 6.0 Hz, 1H), 3.28 (s, 2H), 3.04-2.96 (m, 2H), 2.68-2.58 (m, 2H), 2.15-1.95 (m, 4H), 1.95-1.65 (m, 6H), 1.58-1.45 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。

実施例 5

3 - (4 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - シ
10 アノピペリジン - 1 - イル) プロパン酸・メチルエステル



参考例 4 で製造した化合物 (0.45 g) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液
に、トリエチルアミン (0.37 ml) およびアクリル酸メチル (0.36 ml) を加
えて、45℃で1日攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、水にあげ、酢酸
15 エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マ
グネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグ
ラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、下記物性値を有する
本発明化合物 (0.4505 g) を得た。

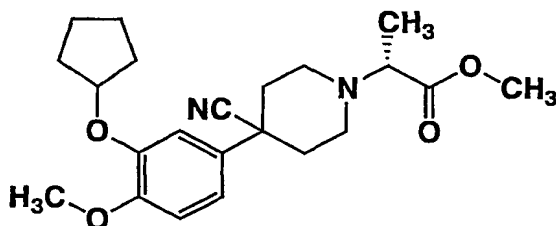
TLC : R_f 0.42 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 3) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.02-6.97 (m, 2H), 6.87-6.83 (m, 1H), 4.83-4.76 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.05-2.96 (m, 2H), 2.81 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.59-2.49 (m, 2H), 2.55 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.12-2.02 (m, 4H), 2.02-1.76 (m, 6H), 1.70-1.50 (m, 2H)。

5

実施例 6

(2R)-2-(4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル) プロパン酸・メチルエステル

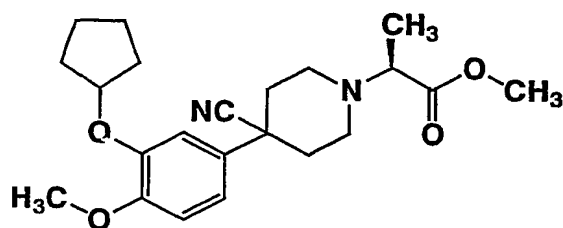


- 10 アルゴン雰囲気下、0℃において(S)-(-)-乳酸メチル(0.34m l)を塩化メチレン(3 m l)に溶解した後、無水トリフルオロメタンスルホン酸(0.661m l)および2, 6-ルチジン(0.457m l)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に、参考例4で製造した化合物(400mg)の塩化メチレン(2.5m l)溶液およびトリエチルアミン(0.358m l)を順次加え、
- 15 室温で18時間攪拌した。反応混合物に水(5 m l)を加え、分液した。水層を酢酸エチル(5 m l × 3回)で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=3：1)で精製し、下記物性値を有する本発明化合物(492mg)を得た。
- 20 TLC : R_f 0.90(クロロホルム：メタノール=9：1) ;
NMR (CDCl₃) : δ 7.05-6.97 (m, 2H), 6.87-6.83 (m, 1H), 4.85-4.75 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.39 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.85-2.68

(m, 2H), 2.15-2.05 (m, 4H), 2.00-1.75 (m, 6H), 1.65-1.45 (m, 2H), 1.35 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

実施例 6 (1)

- 5 (2S) - 2 - (4 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - イル) プロパン酸・メチルエステル



- (S) - (-) - 乳酸メチルの代わりに (R) - (+) - 乳酸メチルを用いて、実施例 6 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

- 10 TLC : R_f 0.90 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.05-6.97 (m, 2H), 6.87-6.83 (m, 1H), 4.85-4.75 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.39 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.85-2.68 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 4H), 2.00-1.75 (m, 6H), 1.65-1.45 (m, 2H), 1.35 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

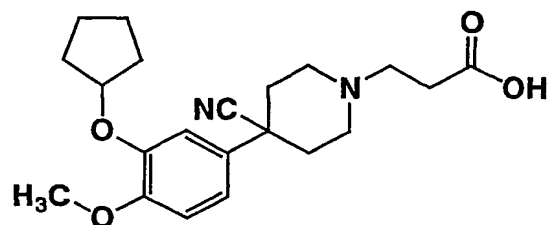
15

実施例 7 ~ 実施例 7 (2)

- 実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 5、実施例 6 および実施例 6 (1) で製造した化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作に付すことにより、
 20 以下に示す本発明化合物を得た。

実施例 7

3- (4- (3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル) -4-シアノピペリジン-1-イル) プロパン酸

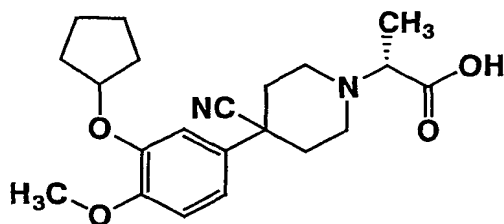


TLC : Rf 0.43 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 5 NMR (DMSO- d_6) : δ 7.03-6.95 (m, 3H), 4.87-4.80 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.31 (br, 1H), 3.24-3.19 (m, 2H), 2.96-2.85 (m, 2H), 2.66-2.53 (m, 4H), 2.27-2.20 (m, 2H), 2.16-2.05 (m, 2H), 1.96-1.80 (m, 2H), 1.75-1.63 (m, 4H), 1.63-1.48 (m, 2H)。

10 実施例 7 (1)

(2R) - 2 - (4- (3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル) -4-シアノピペリジン-1-イル) プロパン酸



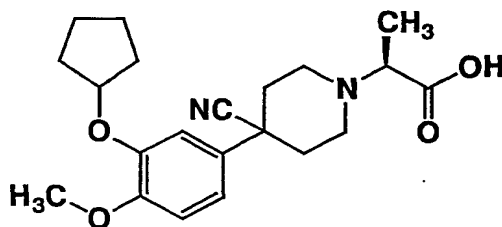
TLC : Rf 0.20 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 15 NMR (CDCl₃) : δ 7.10-7.00 (m, 2H), 6.90-6.85 (m, 1H), 4.88-4.80 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.50 (br.q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.28-3.04 (m, 3H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.50-2.15 (m, 5H), 2.05-1.80 (m, 6H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.48 (br.d, J = 7.0 Hz, 3H) ;

$[\alpha]_D = +10.69$ (c 0.305, DMSO)。

実施例 7 (2)

(2S)-2-(4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル)プロパン酸



TLC: R_f 0.20 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.10-7.00 (m, 2H), 6.90-6.80 (m, 1H), 4.86-4.58 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.54-3.44 (m, 1H), 3.34-3.20 (m, 2H), 3.14-3.02 (m, 1H), 3.00-2.86 (m, 1H), 2.50-1.75 (m, 11H), 1.75-1.55 (m, 2H), 1.45 (br.d, J = 7.0 Hz, 3H)。

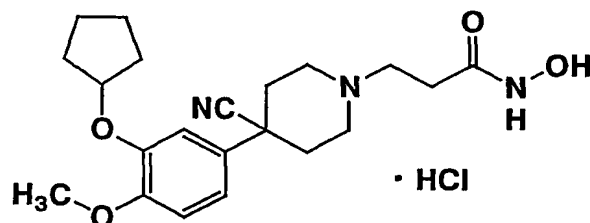
$[\alpha]_D = -10.40$ (c 0.245, DMSO)。

実施例 8 ~ 実施例 8 (2)

実施例 2 で製造した化合物の代わりに実施例 7 ~ 実施例 7 (2) で製造した化合物を用いて、参考例 5 → 実施例 3 と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

実施例 8

N-ヒドロキシ-3-(4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル)プロパンアミド・塩酸塩

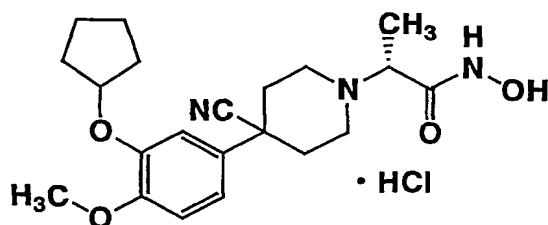


TLC : R_f 0.52 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (pyridine-d₅ + CDCl₃) : δ 7.23 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.53 (br, 3H), 4.86-4.79 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.37-3.28 (m, 2H), 3.28 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.93-2.83 (m, 2H), 2.85 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.59-2.48 (m, 2H), 2.15-2.10 (m, 2H), 1.92-1.84 (m, 4H), 1.80-1.65 (m, 2H), 1.54-1.41 (m, 2H)。

実施例 8 (1)

10 (2R) - N - ヒドロキシー - 2 - (4 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - イル) プロパンアミド ・ 塩酸塩



TLC : R_f 0.45 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

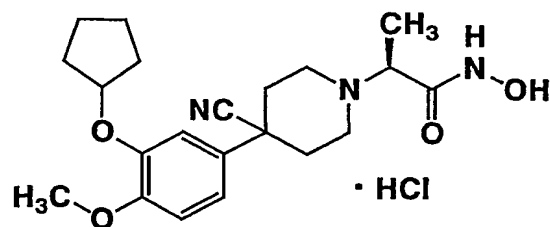
15 NMR (pyridine-d₅ + CDCl₃) : δ 7.08-7.00 (m, 1H), 7.00-6.95 (m, 1H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.95-5.50 (m, 3H), 4.80-4.72 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.38-3.25 (m, 1H), 3.08-2.98 (m, 2H), 2.90-2.75 (m, 1H), 2.75-2.60 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 4H), 1.95-1.65 (m, 6H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.43 (br.d, J = 6.6 Hz, 3H)。

[α]_D = +8.76 (c 0.37, DMSO)。

実施例 8 (2)

(2S)-N-ヒドロキシ-2-(4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル)プロパンアミド・

5 塩酸塩



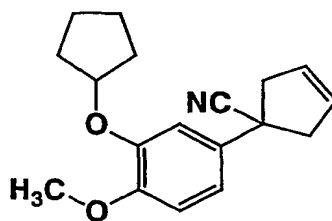
TLC : R_f 0.45 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (pyridine-d₅+CDCl₃) : δ 7.11 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 2.1, 8.7 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.80-6.20 (m, 3H), 4.80-4.72 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.40 (br.q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.14-3.02 (m, 2H), 3.00-2.88 (m, 1H), 2.82-2.70 (m, 1H), 2.20-2.05 (m, 4H), 1.95-1.65 (m, 6H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.41 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

[α]_D = -8.72 (c 0.15, DMSO)。

15 参考例 6

1-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)シクロペンタ-3-エンカルボニトリル



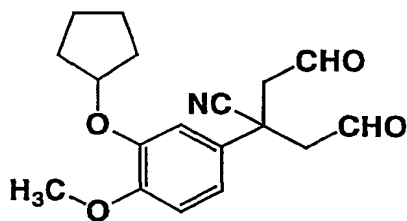
アルゴン雰囲気下、2-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)エタンニトリル (4.0 g) をテトラヒドロフラン (75 ml) に溶解し、
 -78℃で、1.0Mリチウムヘキサメチルジシラザンのテトラヒドロフラン溶液 (40.4 ml) を滴下し、-78℃で1時間攪拌した。反応混合物に1, 2-ジクロロブテン (1.20 ml) を滴下し、-78℃で1.5時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=8：1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (3.05 g) を得た。

TLC : R_f 0.39 (ヘキサン：酢酸エチル=2：1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.00-6.95 (m, 2H), 6.82 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.82 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.35-3.20 (m, 2H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.00-1.75 (m, 6H), 1.70-1.55 (m, 2H)。

参考例 7

2-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-4-オキソ-2-(2-オキソエチル)ブタンニトリル

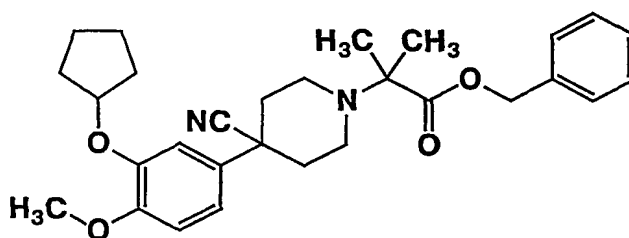


参考例 6 で製造した化合物 (460 mg) を塩化メチレン (10 ml) に溶解し、-78℃で、オゾンを経過させた後、トリフェニルホスフィン (513 mg) を加え、-78℃で30時間攪拌した。反応混合物を室

温で1時間攪拌後、減圧下濃縮し、標題化合物(1.27 g)を得た。得られた化合物は精製せずに次の反応に用いた。

実施例 9

- 5 2-(4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル)-2-メチルプロパン酸・ベンジルエステル



- 参考例7で製造した化合物(1.27 g)および2-アミノ-2-メチルプロパン酸・ベンジルエステル(374 mg)のジクロロエタン(10 ml)溶液
 10 に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(1.03 g)および酢酸(0.56 ml)を順次加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=4：1)で精製し、下記物性値を有する本発
 15 明化合物(196 mg)を得た。

TLC : R_f 0.62 (ヘキサン：酢酸エチル=2：1)；

NMR (CDCl₃) : δ 7.45-7.30 (m, 5H), 7.05-6.95 (m, 2H), 6.85 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.80 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 4H), 2.05-1.80 (m, 6H), 1.80-1.50 (m, 2H), 1.38 (s, 6H)。

20

実施例 10～実施例 10 (2)

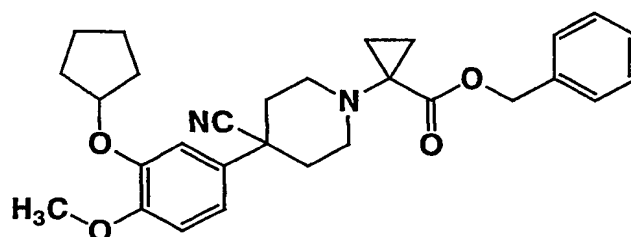
2-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)エタンニトリ

ルまたは相当するニトリル誘導体、および2-アミノ-2-メチルプロパン酸・ベンジルエステルの代わりに1-アミノシクロプロパンカルボン酸・ベンジルエステルを用いて、参考例6→参考例7→実施例9と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

5

実施例10

1-(4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル)シクロプロパンカルボン酸・ベンジルエステル

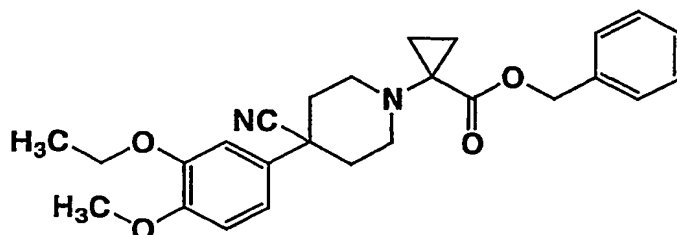


- 10 TLC : R_f 0.50 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.50-7.30 (m, 5H), 7.00 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.80 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.65-3.50 (m, 2H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 2H), 2.00-1.75 (m, 8H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.40-1.35 (m, 2H), 1.00-0.95 (m, 2H)。

15

実施例10(1)

1-(4-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル)シクロプロパンカルボン酸・ベンジルエステル

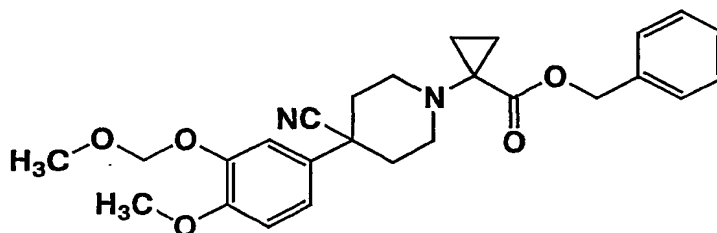


TLC : Rf 0.48 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 3) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.45-7.28 (m, 5H), 7.02-6.97 (m, 2H), 6.85 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.12 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.62-3.51 (m, 2H), 3.00-2.91 (m, 2H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.90-1.79 (m, 2H), 1.47 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.38-1.34 (m, 2H), 0.99-0.94 (m, 2H)。

実施例 10 (2)

1 - (4 - (3 - メトキシメトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - シアノ
10 ピペリジン - 1 - イル) シクロプロパンカルボン酸・ベンジルエステル

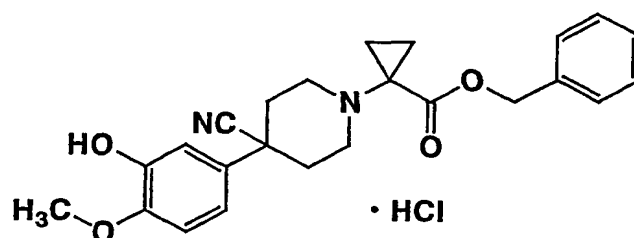


TLC : Rf 0.45 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.45-7.29 (m, 5H), 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.61-3.50 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.00-2.92 (m, 2H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.89-1.78 (m, 2H), 1.38-1.34 (m, 2H), 1.00-0.95 (m, 2H)。

実施例 11

1 - (4 - (3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - イル) シクロプロパンカルボン酸・ベンジルエステル・塩酸塩



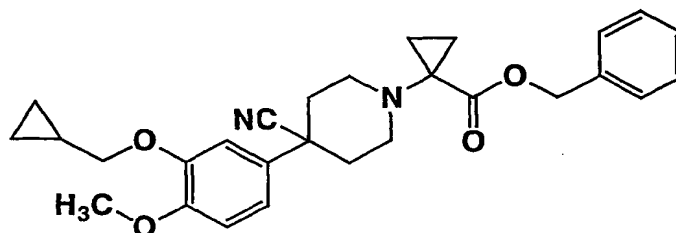
実施例 10 (2) で製造した化合物 (1.8 g) の塩化メチレン (10 ml) 溶液に 4 N 塩化水素 - 酢酸エチル溶液 (10 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルで洗浄し、下記物性値を有する本発明化合物 (1.51 g) を得た。

TLC : R_f 0.38 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.42-7.32 (m, 5H), 7.19 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.4 Hz, 2.7 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.90-5.83 (bs, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.50-4.36 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.56-3.47 (m, 2H), 3.27-3.09 (m, 2H), 2.30-2.23 (m, 2H), 2.22-2.12 (m, 2H), 1.72-1.65 (m, 2H), 1.70-1.50 (br, 1H)。

実施例 12

15 1 - (4 - (3 - シクロプロピルメトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - イル) シクロプロパンカルボン酸・ベンジルエステル



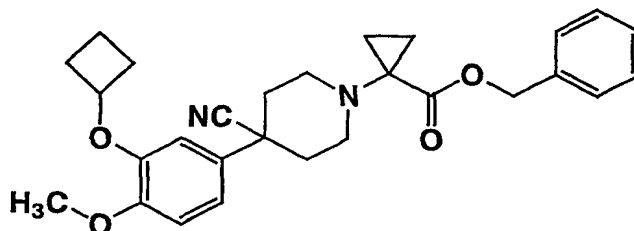
実施例 11 で製造した化合物 (664 mg) のジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に室温下、シクロプロピルメチルプロマイド (0.22 ml) および炭酸カリウム (518 mg) を順次加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を氷水にあげ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を 1 N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (763 mg) を得た。

TLC : R_f 0.57 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

10 NMR (CDCl₃) : δ 7.45-7.28 (m, 5H), 7.02-6.96 (m, 2H), 6.87-6.82 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.88-3.84 (m, 5H), 3.61-3.49 (m, 2H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.08-1.99 (m, 2H), 1.90-1.77 (m, 2H), 1.38-1.32 (m, 2H), 0.98-0.96 (m, 2H), 0.69-0.61 (m, 2H), 0.40-0.33 (m, 3H)。

15 実施例 13

1 - (4 - (3 - シクロブチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - イル) シクロプロパンカルボン酸・ベンジルエステル



実施例 11 で製造した化合物 (664 mg) のテトラヒドロフラン (5 ml) 懸濁液に室温下、トリエチルアミン (0.21 ml)、シクロブタノール (0.18 ml)、トリフェニルホスフィン (787 mg) およびアゾジカルボン酸ジエチル (0.47 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物をシリカゲルカ

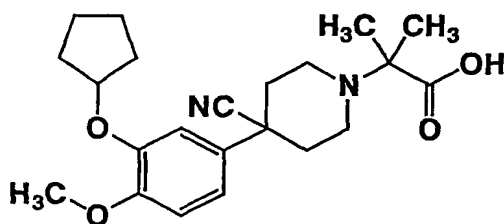
ラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝7：2）で精製し、下記物性値を有する本発明化合物（683mg）を得た。

TLC：Rf 0.52（酢酸エチル：ヘキサン＝1：2）；

NMR（CDCl₃）：δ 7.45-7.29（m, 5H）, 6.97（dd, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H）, 6.87
5（d, J = 2.4 Hz, 1H）, 6.84（d, J = 8.4 Hz, 1H）, 5.19（s, 2H）, 4.69（quint, J = 7.0 Hz, 1H）, 3.86（s, 3H）, 3.61-3.50（m, 2H）, 3.00-2.90（m, 2H）, 2.55-2.43（m, 2H）, 2.33-2.18（m, 2H）, 2.08-1.99（m, 2H）, 1.89-1.60（m, 4H）, 1.38-1.34（m, 2H）, 0.99-0.94（m, 2H）。

10 実施例 14

2-（4-（3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル）-4-シアノピペリジン-1-イル）-2-メチルプロパン酸



実施例 9 で製造した化合物（180mg）をメタノール（4ml）および
15 テトラヒドロフラン（4ml）に溶解し、10%パラジウム-炭素（20mg）を加え、水素ガス雰囲気下、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール：水＝10：2：0.1）で精製し、下記物性値を有する本発明化合物（140mg）を得た。

20 TLC：Rf 0.34（クロロホルム：メタノール＝10：1）；

NMR（DMSO-d₆）：δ 7.05-6.90（m, 3H）, 4.84（m, 1H）, 3.74（s, 3H）, 3.80-3.00（br, 1H）, 3.15-3.00（m, 2H）, 2.65-2.50（m, 2H）, 2.20-2.05（m, 2H）, 2.10-1.95

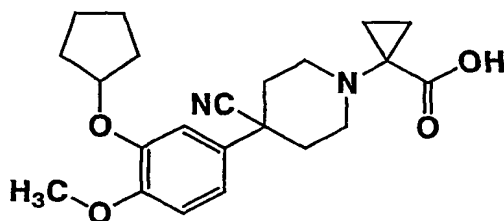
(m, 2H), 2.00-1.80 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 4H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.25 (s, 6H)。

実施例 14 (1) ~ 実施例 14 (4)

5 実施例 9 で製造した化合物の代わりに実施例 10、実施例 10 (1)、実施例 12 および実施例 13 で製造した化合物を用いて、実施例 14 と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

実施例 14 (1)

10 1 - (4 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - イル) シクロプロパンカルボン酸

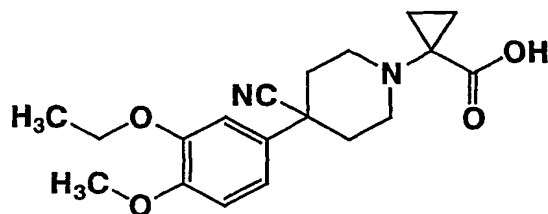


TLC : Rf 0.45 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

15 NMR (DMSO-d₆) : δ 12.29 (br.s, 1H), 7.05-6.90 (m, 3H), 4.82 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.45-3.30 (m, 2H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.10-1.95 (m, 2H), 2.00-1.60 (m, 8H), 1.65-1.50 (m, 2H), 1.25-1.10 (m, 2H), 0.95-0.80 (m, 2H)。

実施例 14 (2)

1 - (4 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - イル) シクロプロパンカルボン酸

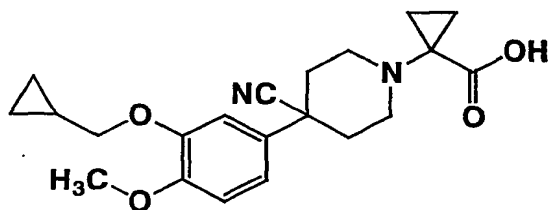


TLC : R_f 0.38 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.45-12.15 (br, 1H), 7.03-6.93 (m, 3H), 4.04 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.45-3.35 (m, 2H), 2.95-2.86 (m, 2H), 2.09-1.98 (m, 2H), 1.86-1.72 (m, 2H), 1.32 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.21-1.16 (m, 2H), 0.92-0.86 (m, 2H)。

実施例 14 (3)

1 - (4 - (3 - シクロプロピルメトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - イル) シクロプロパンカルボン酸



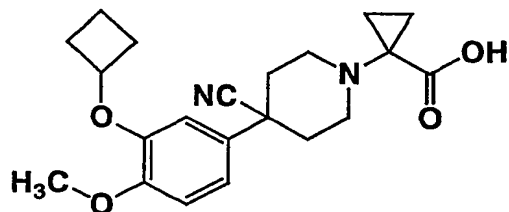
TLC : R_f 0.35 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.5-12.0 (br, 1H), 7.04-6.93 (m, 3H), 3.82 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.46-3.36 (m, 2H), 2.94-2.86 (m, 2H), 2.07-1.97 (m, 2H), 1.85-1.71 (m, 2H), 1.26-1.14 (m, 3H), 0.91-0.85 (m, 2H), 0.60-0.53 (m, 2H), 0.35-0.28 (m, 2H)。

実施例 14 (4)

1 - (4 - (3 - シクロブチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - シア

ノピペリジン-1-イル) シクロプロパンカルボン酸



TLC : R_f 0.36 (塩化メチレン : メタノール = 19 : 1) ;

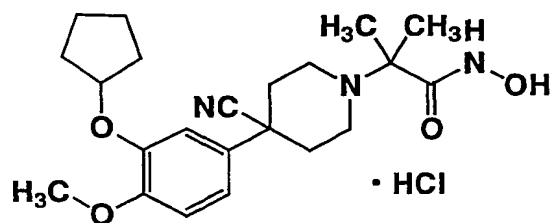
NMR (DMSO-d₆) : δ 12.5-12.1 (br, 1H), 7.01-6.93 (m, 2H), 6.84 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.73 (quint, J = 7.5 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.44-3.36 (m, 2H), 2.95-2.86 (m, 2H), 2.46-2.33 (m, 2H), 2.11-1.96 (m, 4H), 1.83-1.55 (m, 4H), 1.21-1.15 (m, 2H), 0.92-0.86 (m, 2H)。

実施例 15 ~ 実施例 15 (4)

- 10 実施例 2 で製造した化合物の代わりに実施例 14 ~ 実施例 14 (4) で製造した化合物を用いて、参考例 5 → 実施例 3 と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

実施例 15

- 15 N-ヒドロキシー-2-(4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル)-2-メチルプロパンアミド・塩酸塩

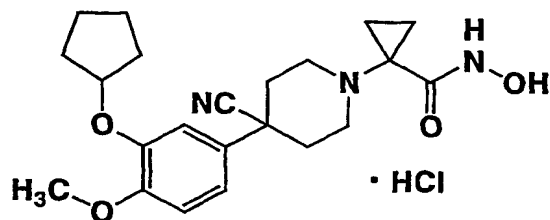


TLC : Rf 0.38 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (pyridine-d₅+CDCl₃) : δ 7.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.95 (br.s, 3H), 4.72 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.80-2.65 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 4H), 2.00-1.70 (m, 6H),
5 1.60-1.40 (m, 2H), 1.39 (s, 6H)。

実施例 15 (1)

N-ヒドロキシー-1-(4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル)シクロプロパンカルボキサミド・塩酸塩
10

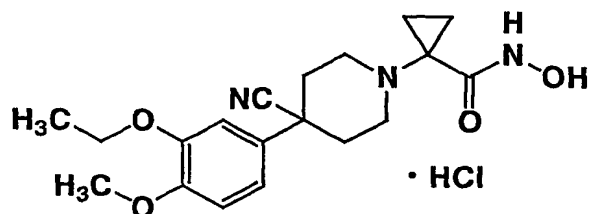


TLC : Rf 0.45 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (pyridine-d₅+CDCl₃) : δ 7.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.90-6.00 (br, 3H), 4.75 (m, 1H), 3.73 (s, 3H),
15 3.00-2.90 (m, 2H), 2.90-2.70 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 4H), 2.00-1.60 (m, 6H),
1.60-1.40 (m, 2H), 1.35-1.25 (m, 2H), 1.10-1.00 (m, 2H)。

実施例 15 (2)

N-ヒドロキシー-1-(4-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル)シクロプロパンカルボキサミド・塩酸塩
20

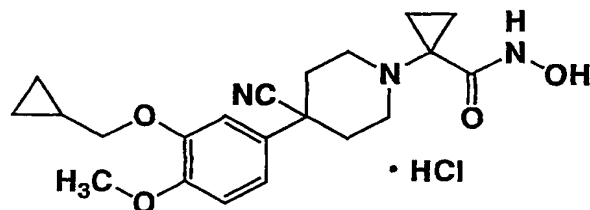


TLC : R_f 0.42 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (pyridine-d₅+CDCl₃) : δ 8.00-7.20 (br, 3H), 7.09 (d, J = 1.8 Hz, 1H),
 7.04 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.91 (q, J = 6.9 Hz, 2H),
 5 3.74 (s, 3H), 2.99-2.79 (m, 4H), 2.19-2.10 (m, 4H), 1.37-1.27 (m, 5H), 1.09-1.03
 (m, 2H)。

実施例 15 (3)

N-ヒドロキシ-1-(4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシ
 10 フェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル)シクロプロパンカルボキサ
 ミド・塩酸塩

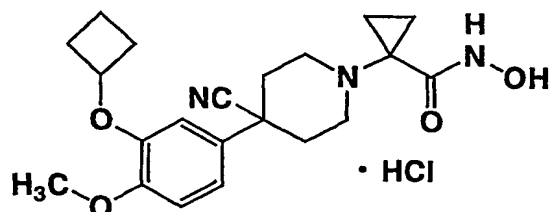


TLC : R_f 0.60 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (pyridine-d₅+CDCl₃) : δ 8.60-6.80 (br, 3H), 7.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H),
 15 7.05 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 6.9 Hz, 2H),
 3.73 (s, 3H), 2.99-2.79 (m, 4H), 2.20-2.02 (m, 4H), 1.37-1.31 (m, 2H), 1.31-1.20
 (m, 1H), 1.08-1.03 (m, 2H), 0.55-0.47 (m, 2H), 0.32-0.26 (m, 2H)。

実施例 15 (4)

N-ヒドロキシー-1-(4-(3-シクロブチルオキシ-4-メトキシフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル)シクロプロパンカルボキサミド・塩酸塩



- 5 TLC : R_f 0.64 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;
 NMR (pyridine-d₅+CDCl₃) : δ 8.00-7.10 (br, 3H), 7.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H),
 7.00 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.62 (quint, J = 7.5 Hz,
 1H), 3.75 (s, 3H), 3.00-2.80 (m, 4H), 2.42-2.30 (m, 2H), 2.23-2.02 (m, 6H), 1.74-
 1.60 (m, 1H), 1.58-1.40 (m, 1H), 1.38-1.32 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 2H)。

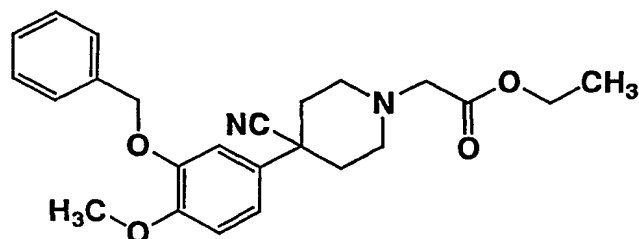
10

実施例 16 ~ 実施例 16 (1)

- 2-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)エタンニトリルの代わりに相当するニトリル誘導体、および2-アミノ-2-メチルプロパン酸・ベンジルエステルの代わりに相当する誘導体を用いて、参考例6→
 15 参考例7→実施例9と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

実施例 16

- 2-(4-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-4-シアノピ
 20 ペリジン-1-イル)酢酸・エチルエステル

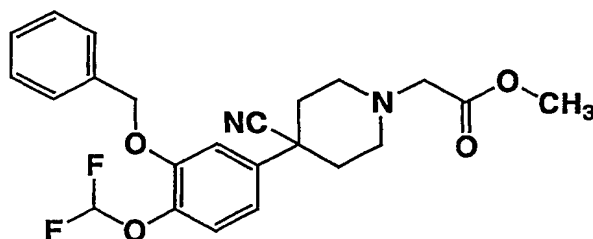


TLC : R f 0.31 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.50-7.40 (m, 2H), 7.45-7.25 (m, 3H), 7.10-7.00 (m, 2H),
 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.30
 5 (s, 2H), 3.15-3.00 (m, 2H), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.20-2.05 (m, 2H), 2.15-1.95 (m,
 2H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例 16 (1)

2 - (4 - (3 - ベンジルオキシ - 4 - ジフルオロメトキシフェニル) - 4
 10 - シアノピペリジン - 1 - イル) 酢酸・メチルエステル



TLC : R f 0.31 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

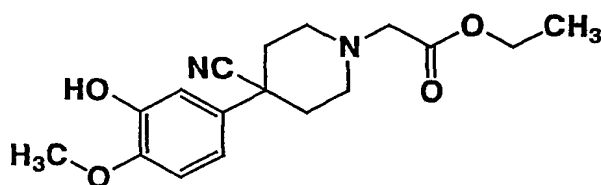
NMR (CDCl₃) : δ 7.42 - 7.30 (m, 5H), 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.18 (d, J =
 2.4 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 6.58 (t, J = 75.0 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H),
 15 3.76 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 3.08 (dt, J = 12.0, 2.7 Hz, 2H), 2.66 (td, J = 12.0, 2.7 Hz,
 2H), 2.18 (td, J = 12.0, 3.9 Hz, 2H), 2.09 - 2.01 (m, 2H)。

実施例 17 ~ 実施例 17 (1)

実施例 9 で製造した化合物の代わりに実施例 16 および実施例 16 (1) で製造した化合物を用いて、実施例 14 と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

5 実施例 17

2 - (4 - (3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - イル) 酢酸・エチルエステル

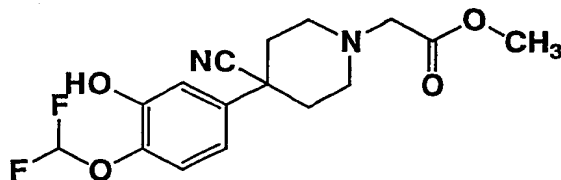


TLC : R_f 0.43 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

- 10 NMR (CDCl₃) : δ 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.66 (br, 1H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.30 (s, 2H), 3.11-3.03 (m, 2H), 2.72-2.62 (m, 2H), 2.20-2.04 (m, 4H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

15 実施例 17 (1)

2 - (4 - (3 - ヒドロキシ - 4 - ジフルオロメトキシフェニル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - イル) 酢酸・メチルエステル



TLC : R_f 0.55 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 20 NMR (CDCl₃) : δ 7.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.02

(dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 6.54 (t, $J = 73.5$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 3.07 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.66 (td, $J = 12.0, 2.7$ Hz, 2H), 2.16 (td, $J = 13.5, 3.9$ Hz, 2H), 2.12 - 2.03 (m, 3H)。

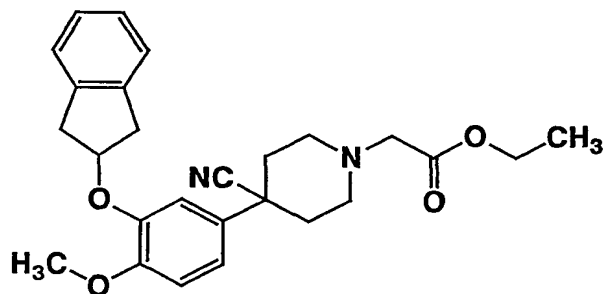
5 実施例 18 ～ 実施例 18 (2)

実施例 11 で製造した化合物の代わりに実施例 17 または実施例 17 (1) で製造した化合物、およびシクロブチルアルコールまたは相当するアルコールを用いて、実施例 13 と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

10

実施例 18

2 - (4 - (3 - (インダン-2-イルオキシ) - 4 - メトキシフェニル) - 4 - シアノピペリジン-1-イル) 酢酸・エチルエステル



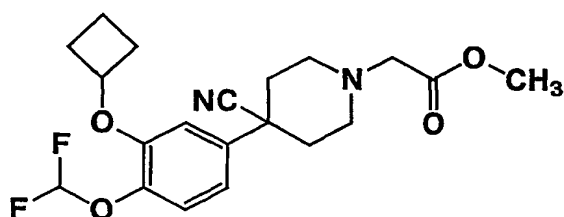
15 T L C : R f 0.62 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.26-7.16 (m, 4H), 7.09-7.05 (m, 2H), 6.90-6.86 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.22 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.44-3.35 (m, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.27-3.19 (m, 2H), 3.14-3.05 (m, 2H), 2.73-2.63 (m, 2H), 2.26-2.16 (m, 2H), 2.15-2.06 (m, 2H), 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

20

実施例 18 (1)

2 - (4 - (3 - シクロブチルオキシ - 4 - ジフルオロメトキシフェニル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - イル) 酢酸・メチルエステル



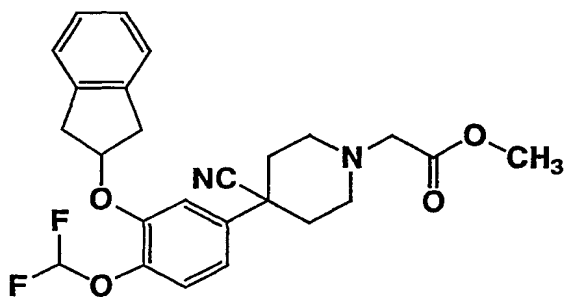
TLC : Rf 0.54 (酢酸エチル : トルエン = 1 : 1) ;

- 5 NMR (CDCl₃) : δ 7.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.58 (t, J = 75.0 Hz, 1H), 4.69 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 3.09 (dt, J = 12.3, 2.7 Hz, 2H), 2.66 (td, J = 12.3, 2.7 Hz, 2H), 2.54 - 2.43 (m, 2H), 2.29 - 2.13 (m, 4H), 2.11 - 2.02 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.72 (m, 1H)。

10

実施例 18 (2)

2 - (4 - (3 - (インダン - 2 - イルオキシ) - 4 - ジフルオロメトキシフェニル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - イル) 酢酸・メチルエステル



- 15 TLC : Rf 0.29 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.27-7.16 (m, 6H), 7.07 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 6.38 (t, J = 75.3 Hz, 1H), 5.26-5.20 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.41 (dd, J = 16.5, 6.3 Hz, 2H),

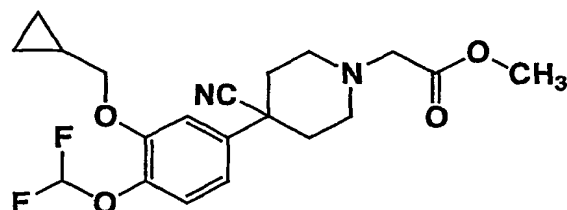
3.34 (s, 2H), 3.20 (dd, $J = 16.5, 3.3$ Hz, 2H), 3.11 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.69 (dt, $J = 12.0, 2.4$ Hz, 2H), 2.28-2.19 (m, 2H), 2.14-2.04 (m, 2H)。

実施例 19 ～ 実施例 19 (5)

- 5 実施例 11 で製造した化合物の代わりに実施例 17 (1) で製造した化合物、およびシクロプロピルメチルプロマイドまたは相当するハロゲン誘導体を用いて、実施例 12 と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

10 実施例 19

2 - (4 - (3 - シクロプロピルメトキシ - 4 - ジフルオロメトキシフェニル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - イル) 酢酸・メチルエステル

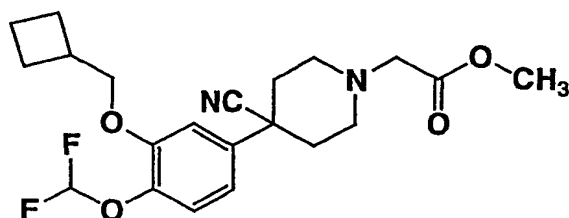


TLC : R_f 0.80 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 15 NMR (CDCl₃) : δ 7.18 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 2H), 6.63 (t, $J = 75.6$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 3.08 (dt, $J = 12.0, 2.7$ Hz, 2H), 2.66 (td, $J = 12.0, 2.7$ Hz, 2H), 2.27-2.15 (m, 2H), 2.12 - 2.05 (m, 2H), 1.28 (m, 1H), 0.69 - 0.63 (m, 2H), 0.40 - 0.33 (m, 2H)。

20 実施例 19 (1)

2 - (4 - (3 - シクロプロピルメトキシ - 4 - ジフルオロメトキシフェニル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - イル) 酢酸・メチルエステル



TLC : R_f 0.84 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 75.3 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 3.09 (dt, J = 11.7, 2.4 Hz, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.67 (td, J = 11.7, 2.4 Hz, 2H), 2.28 - 1.82 (m, 10H)。

実施例 19 (2)

2 - (4 - (3 - エトキシ - 4 - ジフルオロメトキシフェニル) - 4 - シア
10 ノピペリジン - 1 - イル) 酢酸・メチルエステル

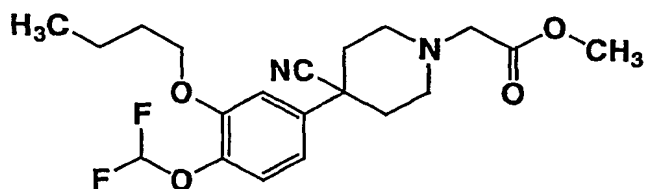


TLC : R_f 0.33 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 75.3 Hz, 1H), 4.11 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 3.08 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.66 (dt, J = 12.0, 2.7 Hz, 2H), 2.26-2.16 (m, 2H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.46 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

実施例 19 (3)

2 - (4 - (3 - ブトキシ - 4 - ジフルオロメトキシフェニル) - 4 - シア
20 ノピペリジン - 1 - イル) 酢酸・メチルエステル

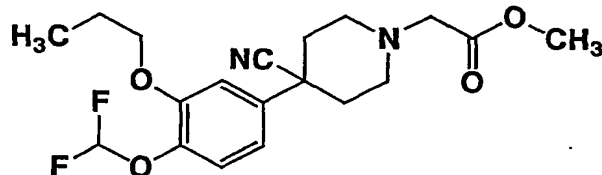


TLC : R_f 0.57 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.56 (t, J = 75.0 Hz, 1H), 4.03 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 3.13-3.05 (m, 2H), 2.72-2.62 (m, 2H), 2.27-2.17 (m, 2H), 2.11-2.04 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.60-1.45 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

実施例 19 (4)

2 - (4 - (3 - プロポキシ - 4 - ジフルオロメトキシフェニル) - 4 - シ
10 アノピペリジン - 1 - イル) 酢酸・メチルエステル

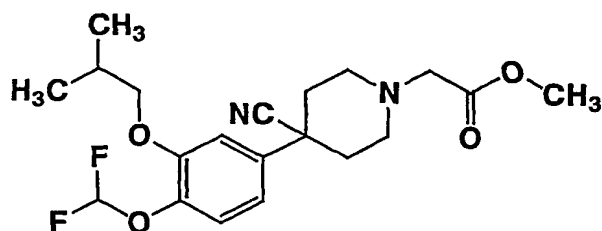


TLC : R_f 0.56 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 75.0 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 3.15-3.00 (m, 2H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.30-2.15 (m, 2H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.86 (sext, J = 7.0 Hz, 2H), 1.06 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

実施例 19 (5)

2 - (4 - (3 - (2 - メチルプロポキシ) - 4 - ジフルオロメトキシフェ
20 ニル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - イル) 酢酸・メチルエステル



TLC : R_f 0.40 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10-7.00 (m, 2H), 6.56 (t, J = 75.3 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 3.20-3.00 (m, 2H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.30-2.15 (m, 2H), 2.25-2.00 (m, 1H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.05 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

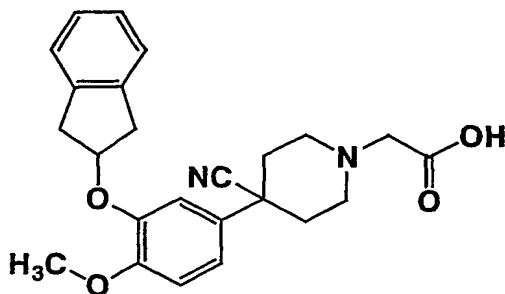
実施例 20 ~ 実施例 20 (8)

実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 18 ~ 実施例 18 (2) および実施例 19 ~ 実施例 19 (5) で製造した化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

なお、実施例 20 (3) の化合物は、公知の方法により塩酸塩に変換した。

実施例 20

2 - (4 - (3 - (インダン-2-イルオキシ) - 4 - メトキシフェニル) - 4 - シアノピペリジン-1-イル) 酢酸



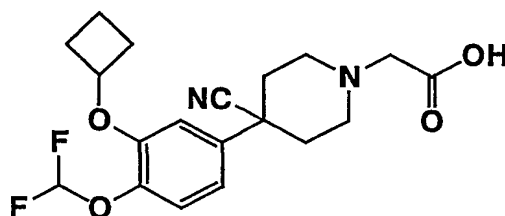
TLC : R_f 0.68 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 30 : 2 : 1) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 7.28-7.23 (m, 2H), 7.19-7.13 (m, 2H), 7.10 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.28 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.80-2.60 (br, 1H), 3.39-3.30 (m, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.16-2.98 (m, 4H), 2.66-2.53 (m, 2H), 2.15-1.97 (m, 4H)。

5

実施例 20 (1)

2 - (4 - (3 - シクロブチルオキシ - 4 - ジフルオロメトキシフェニル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - イル) 酢酸



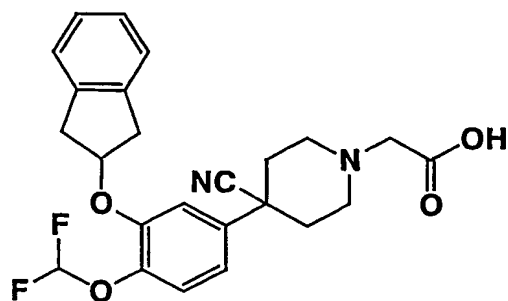
10 TLC : R_f 0.67 (クロロホルム : メタノール = 3 : 1) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 74.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.25 - 2.60 (br.s, 1H), 3.24 (s, 2H), 3.01 (br.d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.58 (br.t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.48 - 2.34 (m, 2H), 2.16 - 1.94 (m, 6H), 1.77 (m, 1H), 1.62 (m, 1H)。

15

実施例 20 (2)

2 - (4 - (3 - (インダン - 2 - イルオキシ) - 4 - ジフルオロメトキシフェニル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - イル) 酢酸

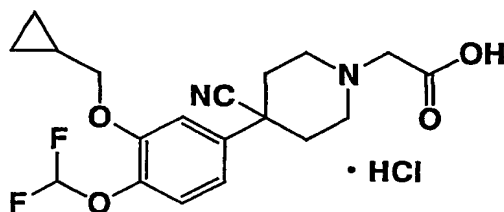


TLC : Rf 0.24 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) :

NMR (DMSO- d_6) : δ 7.32-7.14 (m, 7H), 6.91 (t, $J = 74.4$ Hz, 1H), 5.43-5.37 (m, 1H), 4.00-2.60 (br, 1H), 3.39 (dd, $J = 16.8, 6.0$ Hz, 2H), 3.24 (s, 2H), 3.07-3.00 (m, 4H), 2.60 (dt, $J = 11.7, 3.0$ Hz, 2H), 2.17-2.03 (m, 4H)。

实施例 20 (3)

2-(4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル) 酢酸・塩酸塩



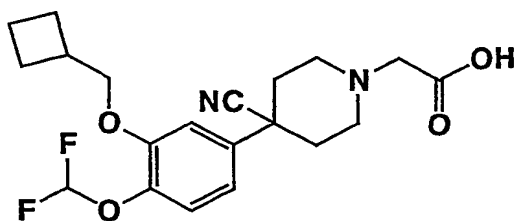
TLC : R_f 0.61 (クロロホルム : メタノール = 2 : 1) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 7.21 - 7.14 (m, 2H), 7.02 (t, J = 74.4 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.95 - 2.95 (br.s, 2H), 3.85 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.58 (br.d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.23 (br.t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.54 - 2.31 (m, 4H), 1.14 (m, 1H), 0.47 (m, 2H), 0.24 (m, 2H) .

实施例 20 (4)

2-(4-(3-シクロブチルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル))

－４－シアノピペリジン－１－イル）酢酸

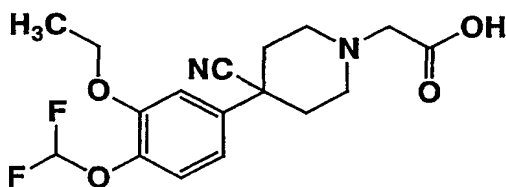


TLC : R_f 0.53 (クロロホルム : メタノール = 3 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 7.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11
 5 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 74.4 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.00 -
 2.80 (br.s, 1H), 3.24 (s, 2H), 3.02 (br.d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.59 (td,
 J = 12.0, 2.7 Hz, 2H), 2.17 - 1.95 (m, 6H), 2.00 - 1.75 (m, 4H)。

実施例 20 (5)

10 2 - (4 - (3 - エトキシ - 4 - ジフルオロメトキシフェニル) - 4 - シア
 ノピペリジン - 1 - イル) 酢酸

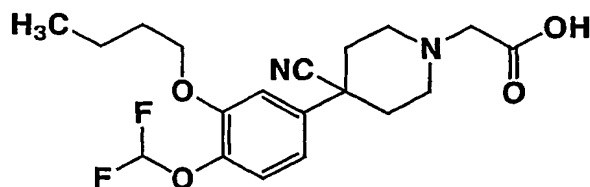


TLC : R_f 0.15 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 7.22-7.19 (m, 2H), 7.09 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.06
 15 (t, J = 74.4 Hz, 1H), 4.13 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.00-3.00 (br, 1H), 3.21 (s, 2H),
 3.01 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.57 (dt, J = 11.7, 3.0 Hz, 2H), 2.13-1.99 (m, 4H), 1.32
 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

実施例 20 (6)

2- (4- (3-ブトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル) -4-シア
ノピペリジン-1-イル) 酢酸



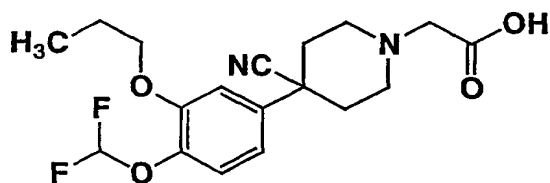
TLC : R_f 0.56 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

- 5 NMR (CDCl₃ + DMSO-d₆) : δ 7.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 75.2 Hz, 1H), 4.03 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.57 (br, 1H), 3.29 (s, 2H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.72-2.61 (m, 2H), 2.30-2.19 (m, 2H), 2.13-2.05 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.58-1.44 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

10

実施例 20 (7)

2- (4- (3-ブトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル) -4-シア
ノピペリジン-1-イル) 酢酸

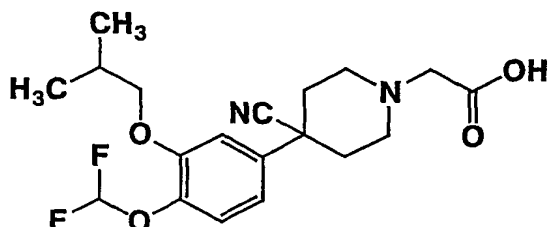


- 15 TLC : R_f 0.60 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
NMR (DMSO-d₆) : δ 12.40-11.00 (br, 1H), 7.30-7.15 (m, 2H), 7.11 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 74.4 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.70-2.50 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 4H), 1.74 (sext, J = 6.6 Hz, 2H), 0.98 (t, J = 6.6 Hz, 3H)。

20

実施例 20 (8)

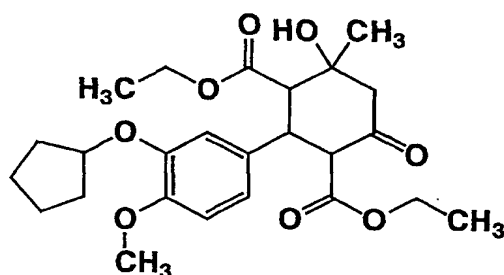
2- (4- (3- (2-メチルプロポキシ) -4-ジフルオロメトキシフェニル) -4-シアノピペリジン-1-イル) 酢酸



- 5 TLC : R_f 0.63 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;
 NMR (DMSO-d₆) : δ 12.20-10.80 (br, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.11 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 74.4 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.65-2.50 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 5H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

10 参考例 8

3- (3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル) -2, 4-ビス
 (エトキシカルボニル) -5-ヒドロキシ-5-メチルシクロヘキサン-1
 -オン



- 15 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンズアルデヒド (30 g) およびアセト酢酸エチル (33.36 ml) をエタノール (7 ml) に溶解し、ピペリジン (4 ml) を加えて、室温で一晩攪拌した。反応混合物にエタノール

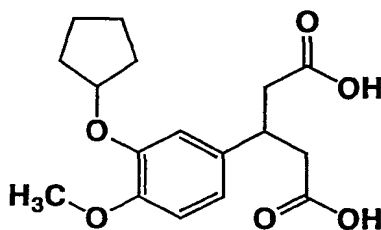
を加え、固形物を砕いてからろ取した。ろ取物をエタノールで洗浄し、下記物性値を有する標題化合物 (37.1 g) を得た。

TLC : R_f 0.55 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 6.87 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.75-4.69 (m, 1H), 3.95-3.70 (m, 6H), 3.67 (s, 3H), 3.26 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.31 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 1.90-1.78 (m, 2H), 1.78-1.63 (m, 4H), 1.63-1.53 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

10 参考例 9

3 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - カルボキシメチルプロパン酸



参考例 8 で製造した化合物 (37.1 g) をエタノール (370 ml) およびテ
 15 トラヒドロフラン (200 ml) に溶解し、水酸化ナトリウム (200 g)
 および水 (200 ml) を加えて、5 時間加熱還流した。反応混合物を室温
 まで冷却後、エタノールを減圧下留去した。反応混合物を氷浴で冷やしながら濃塩酸 (410 ml) で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、
 20 下記物性値を有する標題化合物 (26.28 g) を得た。得られた化合物は精製せずに次の反応に用いた。

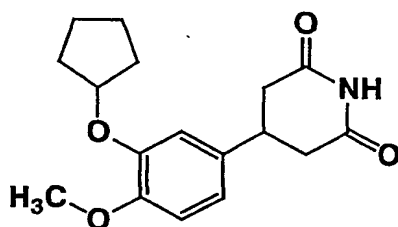
TLC : R_f 0.58 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.01 (br, 2H), 6.83-6.79 (m, 2H), 6.72 (dd, $J = 8.3$, 2.0 Hz, 1H), 4.77-4.71 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.38-3.30 (m, 1H), 2.59 (dd, $J = 15.6$, 6.3 Hz, 2H), 2.46 (dd, $J = 15.6$, 8.4 Hz, 2H), 1.92-1.78 (m, 2H), 1.76-1.62 (m, 4H), 1.62-1.46 (m, 2H)。

5

参考例 10

4- (3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル) ピペリジン-2, 6-ジオン



10 参考例 9 で製造した化合物 (26.28 g) に尿素 (14.5 g) を加え、165℃で4時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、ジクロロメタン (150 ml) を加えた。不溶物をろ過した。ろ液を減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチルを加えて碎いた後、再結晶させた。結晶をろ取後、乾燥することにより、下記物性値を有する標題化合物 (14.02 g) を得た。

15 TLC : R_f 0.77 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

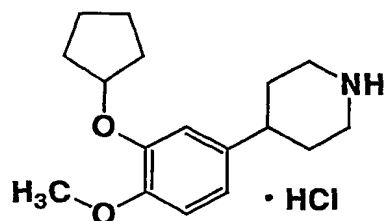
NMR (DMSO- d_6) : δ 10.79 (s, 1H), 6.89-6.85 (m, 2H), 6.75 (dd, $J = 8.4$, 2.1 Hz, 1H), 4.76 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 2.77 (dd, $J = 16.8$, 10.8 Hz, 2H), 2.61 (dd, $J = 16.8$, 4.7 Hz, 2H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.78-1.61 (m, 4H), 1.61-1.50 (m, 2H)。

20

参考例 11

4- (3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル) ピペリジン・塩

酸塩



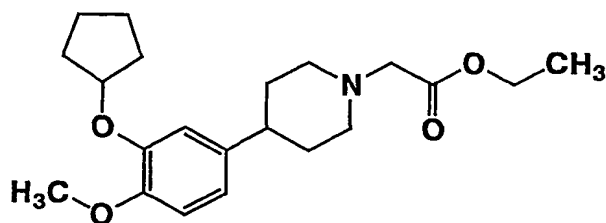
水素化リチウムアルミニウム (7.0 g) をテトラヒドロフラン (150 ml) に懸濁させ、氷冷下、参考例 10 で製造した化合物 (7 g) のテトラヒドロ
 5 フラン (150 ml) 溶液を内温 30℃ 以下で滴下し、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を氷冷後、内温 30℃ 以下で飽和硫酸ナトリウム水溶液 (30 ml) を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物にエーテル (200 ml) および無水硫酸マグネシウムを加えて室温で 2 時間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣に 4 N 塩化水素-酢
 10 酸エチル溶液 (6 ml) を加えて攪拌後、減圧下濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (7.2 g) を得た。

TLC : R_f 0.15 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 6.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 4.75 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.36 (m, 1H), 3.31 (br, 2H),
 15 3.02-2.94 (m, 2H), 2.58-2.52 (m, 2H), 1.94-1.39 (m, 12H)。

実施例 21

2 - (4 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) ピペリジン - 1 - イル) 酢酸・エチルエステル

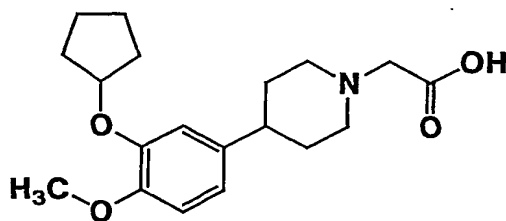


参考例 4 で製造した化合物の代わりに参考例 11 で製造した化合物を用いて、実施例 1 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

- 5 T L C : R f 0.61 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 6.82-6.71 (m, 3H), 4.75 (m, 1H), 4.21 (q, J = 7.2 Hz, 2H),
 3.82 (s, 3H), 3.25 (s, 2H), 3.10-3.02 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.33-2.23 (m, 2H),
 1.95-1.75 (m, 10H), 1.70-1.50 (m, 2H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

10 実施例 2 2

2 - (4 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) ピペリジン - 1 - イル) 酢酸



- 15 実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 21 で製造した化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

T L C : R f 0.44 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;
 NMR (DMSO-d₆) : δ 6.88 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.73
 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 4.79-4.72 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.59-3.49

(m, 2H), 3.32 (br, 1H), 3.18-3.05 (m, 2H), 2.74-2.68 (m, 1H), 2.04-1.80 (m, 6H), 1.77-1.63 (m, 4H), 1.63-1.50 (m, 2H)。

製剤例 1

- 5 以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 50mg の活性成分を含有する錠剤 100 錠を得た。

・ N-ヒドロキシー 2- (4- (3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル) -4-シアノピペリジン-1-イル) アセトアミド・塩酸塩

.....5.0 g

- 10 ・カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤)0.2 g

・ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤)0.1 g

・微結晶セルロース4.7 g

製剤例 2

- 15 以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5ml ずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1 アンプル中 20mg の活性成分を含有するアンプル 100 本を得た。

・ N-ヒドロキシー 2- (4- (3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル) -4-シアノピペリジン-1-イル) アセトアミド・塩酸塩

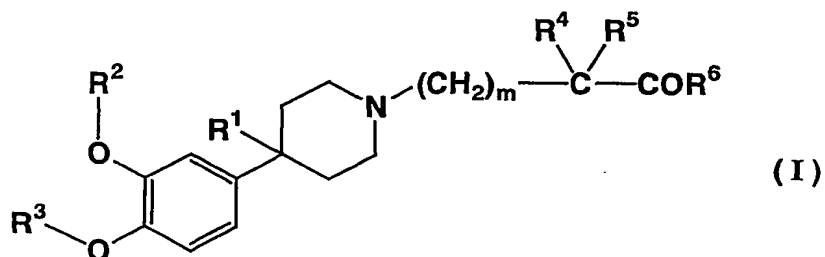
- 202.0 g

・マンニトール20 g

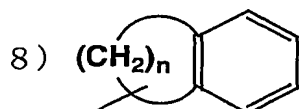
・蒸留水1000ml

請求の範囲

1. 一般式 (I)

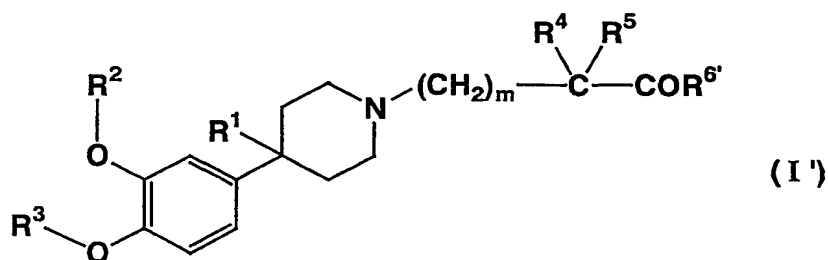


- 5 (式中、 R^1 は、1) 水素原子、または2) シアノ基を表わし、
 R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、1) C 1～8アルキル基、2) C 3～
 7シクロアルキル基、3) C 3～7シクロアルキル基で置換されたC 1～8
 アルキル基、4) 1～3個のハロゲン原子で置換されたC 1～8アルキル基、
 5) 水素原子、6) フェニル基で置換されたC 1～8アルキル基、7) C 1
 10 ～8アルコキシ基で置換されたC 1～8アルキル基、または

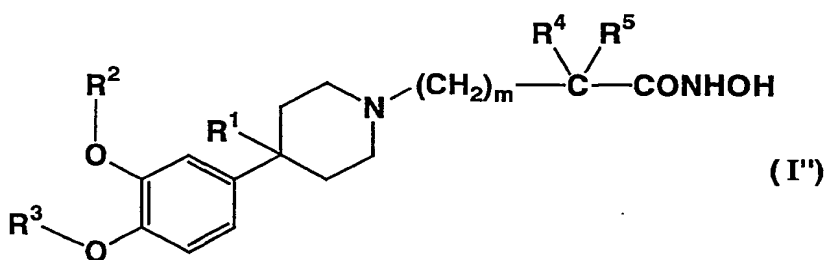


- (基中、 n は1～5を表わす。)を表わし、
 R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、1) 水素原子、または2) C 1～8ア
 ルキル基を表わし、または
 15 R^4 および R^5 は、結合している炭素原子と一緒になってC 3～7の飽和炭素
 環を表わし、
 R^6 は、1) 水酸基、2) C 1～8アルコキシ基、3) $-NHOH$ 基、または
 4) フェニル基で置換されたC 1～8アルコキシ基を表わし、
 m は0または1～4の整数を表わす。)
 20 で示されるピペリジン誘導体化合物またはそれらの非毒性塩。

2. 請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示される化合物のうち、一般式 (I')



- 5 (式中、R^{6'} は、1) 水酸基、2) C 1～8 アルコキシ基、または4) フェニル基で置換された C 1～8 アルコキシ基を表わし、その他の記号は請求の範囲 1 記載と同じ意味を表わす。) で示されるピペリジン誘導体化合物またはそれらの非毒性塩。
- 10 3. 請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示される化合物のうち、一般式 (I'')



(式中、すべての記号は請求の範囲 1 記載と同じ意味を表わす。) で示されるピペリジン誘導体化合物またはそれらの非毒性塩。

15

4. R^{6'} が水酸基である請求の範囲 2 記載のピペリジン誘導体化合物。

5. R^{6'} が C 1 ~ 8 アルコキシ基、またはフェニル基で置換された C 1 ~ 8 アルコキシ基である請求の範囲 2 記載のピペリジン誘導体化合物。

6. 化合物が、

- 5 (1) 2 - (4 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - イル) 酢酸、
- (2) 2 - (4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - イル) 酢酸、
- (3) 2 - (4 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - イル) 酢酸、
- 10 (4) 2 - (4 - (3 - シクロプロピルメトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - イル) 酢酸、
- (5) 2 - (4 - (3 - イソプロピルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - イル) 酢酸、
- 15 (6) 2 - (4 - (3 - シクロブチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - イル) 酢酸、
- (7) 2 - (4 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - イル) プロパン酸、
- (8) 4 - (4 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - イル) ブタン酸、
- 20 (9) 2 - (4 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - イル) ブタン酸、
- (10) 2 - (4 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - ジフルオロメトキシフェニル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - イル) 酢酸、
- 25 (11) 2 - (4 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - エトキシフェニル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - イル) 酢酸、

- (12) 2-(4-(3-シクロペンチルオキシ-4-エトキシフェニル))-4-シアノピペリジン-1-イル) プロパン酸、
- (13) 2-(4-(3-シクロペンチルオキシ-4-イソプロピルオキシフェニル))-4-シアノピペリジン-1-イル) 酢酸、
- 5 (14) 2-(4-(3-イソプロピルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル))-4-シアノピペリジン-1-イル) 酢酸、
- (15) 2-(4-(3-シクロヘキシルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル))-4-シアノピペリジン-1-イル) 酢酸、
- (16) 3-(4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル))-4-10-シアノピペリジン-1-イル) プロパン酸、
- (17) (2R)-2-(4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル))-4-シアノピペリジン-1-イル) プロパン酸、
- (18) (2S)-2-(4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル))-4-シアノピペリジン-1-イル) プロパン酸、
- 15 (19) 2-(4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル))-4-シアノピペリジン-1-イル)-2-メチルプロパン酸、
- (20) 1-(4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル))-4-シアノピペリジン-1-イル) シクロプロパンカルボン酸、
- (21) 1-(4-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル))-4-シアノピペリジン-1-イル) シクロプロパンカルボン酸、
- 20 (22) 1-(4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル))-4-シアノピペリジン-1-イル) シクロプロパンカルボン酸、
- (23) 1-(4-(3-シクロブチルオキシ-4-メトキシフェニル))-4-シアノピペリジン-1-イル) シクロプロパンカルボン酸、
- 25 (24) 2-(4-(3-(インダン-2-イルオキシ))-4-メトキシフェニル))-4-シアノピペリジン-1-イル) 酢酸、

- (25) 2- (4- (3-シクロブチルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル) -4-シアノピペリジン-1-イル) 酢酸、
- (26) 2- (4- (3- (インダン-2-イルオキシ) -4-ジフルオロメトキシフェニル) -4-シアノピペリジン-1-イル) 酢酸、
- 5 (27) 2- (4- (3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル) -4-シアノピペリジン-1-イル) 酢酸、
- (28) 2- (4- (3-シクロブチルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル) -4-シアノピペリジン-1-イル) 酢酸、
- (29) 2- (4- (3-エトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル) -4-
10 シアノピペリジン-1-イル) 酢酸、
- (30) 2- (4- (3-ブトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル) -4-シアノピペリジン-1-イル) 酢酸、
- (31) 2- (4- (3-プロポキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル) -4-シアノピペリジン-1-イル) 酢酸、
- 15 (32) 2- (4- (3- (2-メチルプロポキシ) -4-ジフルオロメトキシフェニル) -4-シアノピペリジン-1-イル) 酢酸、または
- (33) 2- (4- (3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル) ピペリジン-1-イル) 酢酸である請求の範囲4記載のピペリジン誘導体化合物。
- 20 7. 化合物が、
- (1) 2- (4- (3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル) -4-シアノピペリジン-1-イル) 酢酸・エチルエステル、
- (2) 2- (4- (3, 4-ジメトキシフェニル) -4-シアノピペリジン-1-イル) 酢酸・エチルエステル、
- 25 (3) 2- (4- (3-エトキシ-4-メトキシフェニル) -4-シアノピペリジン-1-イル) 酢酸・エチルエステル、

- (4) 2- (4- (3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル) -
4-シアノピペリジン-1-イル) 酢酸・エチルエステル、
- (5) 2- (4- (3-イソプロピルオキシ-4-メトキシフェニル) -4-
シアノピペリジン-1-イル) 酢酸・エチルエステル、
- 5 (6) 2- (4- (3-シクロブチルオキシ-4-メトキシフェニル) -4-
シアノピペリジン-1-イル) 酢酸・エチルエステル、
- (7) 2- (4- (3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル) -4-
シアノピペリジン-1-イル) プロパン酸・エチルエステル、
- (8) 4- (4- (3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル) -4-
10 -シアノピペリジン-1-イル) ブタン酸・エチルエステル、
- (9) 2- (4- (3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル) -4-
シアノピペリジン-1-イル) ブタン酸・エチルエステル、
- (10) 2- (4- (3-シクロペンチルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェ
ニル) -4-シアノピペリジン-1-イル) 酢酸・エチルエステル、
- 15 (11) 2- (4- (3-シクロペンチルオキシ-4-エトキシフェニル) -4-
シアノピペリジン-1-イル) 酢酸・エチルエステル、
- (12) 2- (4- (3-シクロペンチルオキシ-4-エトキシフェニル) -4-
シアノピペリジン-1-イル) プロパン酸・エチルエステル、
- (13) 2- (4- (3-シクロペンチルオキシ-4-イソプロピルオキシフェ
20 ニル) -4-シアノピペリジン-1-イル) 酢酸・エチルエステル、
- (14) 2- (4- (3-イソプロピルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニ
ル) -4-シアノピペリジン-1-イル) 酢酸・エチルエステル、
- (15) 2- (4- (3-シクロヘキシルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェ
ニル) -4-シアノピペリジン-1-イル) 酢酸・エチルエステル、
- 25 (16) 3- (4- (3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル) -4-
シアノピペリジン-1-イル) プロパン酸・メチルエステル、

- (17) (2R) - 2 - (4 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - イル) プロパン酸・メチルエステル、
- (18) (2S) - 2 - (4 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - イル) プロパン酸・メチルエステル、
- 5 (19) 2 - (4 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン酸・ベンジルエステル、
- (20) 1 - (4 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - イル) シクロプロパンカルボン酸・ベンジルエス
- 10 テル、
- (21) 1 - (4 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - イル) シクロプロパンカルボン酸・ベンジルエステル、
- (22) 1 - (4 - (3 - メトキシメトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - イル) シクロプロパンカルボン酸・ベンジルエステル、
- 15 (23) 1 - (4 - (3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - イル) シクロプロパンカルボン酸・ベンジルエステル、
- (24) 1 - (4 - (3 - シクロプロピルメトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - イル) シクロプロパンカルボン酸・ベンジルエステル、
- 20 (25) 1 - (4 - (3 - シクロブチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - イル) シクロプロパンカルボン酸・ベンジルエステル、
- (26) 2 - (4 - (3 - ベンジルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - イル) 酢酸・エチルエステル、
- 25 (27) 2 - (4 - (3 - ベンジルオキシ - 4 - ジフルオロメトキシフェニル) - 4 - シアノピペリジン - 1 - イル) 酢酸・メチルエステル、

- (28) 2- (4- (3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル) -4-シアノピペリジン-1-イル) 酢酸・エチルエステル、
- (29) 2- (4- (3-ヒドロキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル) -4-シアノピペリジン-1-イル) 酢酸・メチルエステル、
- 5 (30) 2- (4- (3-(インダン-2-イルオキシ) -4-メトキシフェニル) -4-シアノピペリジン-1-イル) 酢酸・エチルエステル、
- (31) 2- (4- (3-シクロブチルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル) -4-シアノピペリジン-1-イル) 酢酸・メチルエステル、
- (32) 2- (4- (3-(インダン-2-イルオキシ) -4-ジフルオロメトキシフェニル) -4-シアノピペリジン-1-イル) 酢酸・メチルエステル、
- 10 (33) 2- (4- (3-シクロプロピルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル) -4-シアノピペリジン-1-イル) 酢酸・メチルエステル、
- (34) 2- (4- (3-シクロブチルメトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル) -4-シアノピペリジン-1-イル) 酢酸・メチルエステル、
- 15 (35) 2- (4- (3-エトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル) -4-シアノピペリジン-1-イル) 酢酸・メチルエステル、
- (36) 2- (4- (3-ブトキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル) -4-シアノピペリジン-1-イル) 酢酸・メチルエステル、
- (37) 2- (4- (3-プロポキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル) -4-シアノピペリジン-1-イル) 酢酸・メチルエステル、
- 20 (38) 2- (4- (3-(2-メチルプロポキシ) -4-ジフルオロメトキシフェニル) -4-シアノピペリジン-1-イル) 酢酸・メチルエステル、または
- (39) 2- (4- (3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル) ピペリジン-1-イル) 酢酸・エチルエステルである請求の範囲5記載のピペリジン誘導体化合物。
- 25

8. 化合物が、

- (1) N-ヒドロキシ-2-(4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル) アセトアミド、
- 5 (2) N-ヒドロキシ-2-(4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル) アセトアミド、
- (3) N-ヒドロキシ-2-(4-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル) アセトアミド、
- (4) N-ヒドロキシ-2-(4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル) アセトアミド、
- 10 (5) N-ヒドロキシ-2-(4-(3-イソプロピルオキシ-4-メトキシフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル) アセトアミド、
- (6) N-ヒドロキシ-2-(4-(3-シクロブチルオキシ-4-メトキシフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル) アセトアミド、
- 15 (7) N-ヒドロキシ-2-(4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル) プロパンアミド、
- (8) N-ヒドロキシ-4-(4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル) ブタンアミド、
- (9) N-ヒドロキシ-2-(4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル) ブタンアミド、
- 20 (10) N-ヒドロキシ-2-(4-(3-シクロペンチルオキシ-4-ジフルオロメトキシフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル) アセトアミド、
- (11) N-ヒドロキシ-2-(4-(3-シクロペンチルオキシ-4-エトキシフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル) アセトアミド、
- 25 (12) N-ヒドロキシ-2-(4-(3-シクロペンチルオキシ-4-エトキシフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル) プロパンアミド、

- (13) N-ヒドロキシ-2-(4-(3-シクロペンチルオキシ-4-イソプロピルオキシフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル)アセトアミド、
- (14) N-ヒドロキシ-3-(4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル)プロパンアミド、
- 5 (15) (2R)-N-ヒドロキシ-2-(4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル)プロパンアミド、
- (16) (2S)-N-ヒドロキシ-2-(4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル)プロパンアミド、
- 10 (17) N-ヒドロキシ-2-(4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル)-2-メチルプロパンアミド、
- (18) N-ヒドロキシ-1-(4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル)シクロプロパンカルボキサミド、
- 15 (19) N-ヒドロキシ-1-(4-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル)シクロプロパンカルボキサミド、
- (20) N-ヒドロキシ-1-(4-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル)シクロプロパンカルボキサミド、または
- 20 (21) N-ヒドロキシ-1-(4-(3-シクロブチルオキシ-4-メトキシフェニル)-4-シアノピペリジン-1-イル)シクロプロパンカルボキサミドである請求の範囲3記載のピペリジン誘導体化合物。

25

9. 請求の範囲1記載の一般式(I)で示されるピペリジン誘導体化合物

またはそれらの非毒性塩を有効成分として含有するPDE 4阻害剤。

10. 請求の範囲1記載の一般式(I)で示されるピペリジン誘導体化合物、またはそれらの非毒性塩を有効成分として含有する、炎症性疾患（喘息、
5 閉塞性肺疾患、敗血症、サルコイドーシス、腎炎、肝炎、腸炎）、糖尿病性疾患、アレルギー性疾患（アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎）、自己免疫疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病、リュウマチ、乾癬、多発性硬化症、膠原病）、骨粗しょう症、骨折、肥満症、抗うつ、パーキンソン病、痴呆症、虚血再かん流障害、白血病、AIDSの予防および
10 /または治療剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/06861

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl. ⁷ C07D211/22, 64, A61K31/451, A61P43/00, 29/00, 11/06, 11/00, 31/04, 13/12, 1/16, 1/00, 3/10, 37/08, 27/16, 27/14, 17/00, 37/06, 29/00, 17/06, 19/10, 19/00, 3/04, 25/24, 25/16, 25/28, 9/10, 35/02, 31/18 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl. ⁷ C07D211/22, 64, A61K31/451 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 94/25437 A1 (American Home Products Corporation), 10 November, 1994 (10.11.94), & JP 8-509731 A & US 5459151 A & CA 2161695 A & AU 9467121 A1 & EP 696276 A1 & HU 74183 A2	1-10
A	WO 93/19747 A1 (SmithKline Beecham Corporation), 14 October, 1993 (14.10.93), & JP 7-508261 A & US 5602173 A & AU 9337382 A1 & EP 634930 A1 & CN 1094711 A	1-10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 22 October, 2001 (22.10.01)		Date of mailing of the international search report 06 November, 2001 (06.11.01)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO1/06861

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int. Cl⁷ C07D211/22, 64, A61K31/451, A61P43/00, 29/00, 11/06, 11/00, 31/04, 13/12, 1/16, 1/00, 3/10, 37/08, 27/16, 27/14, 17/00, 37/06, 29/00, 17/06, 19/10, 19/00, 3/04, 25/24, 25/16, 25/28, 9/10, 35/02, 31/18

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D211/22, 64, A61K31/451

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 94/25437 A1 (American Home Products Corp.) 10. 11月. 1994 (10. 11. 94) & JP 8-509731 A & US 5459151 A & CA 2161695 A & AU 9467121 A1 & EP 696276 A1 & HU 74183 A2	1-10
A	WO 93/19747 A1 (Smithkline Beecham Corporation) 14. 10月. 1993 (14. 10. 93) & JP 7-508261 A & US 5602173 A & AU 9337382 A1 & EP 634930 A1 & CN 1094711 A	1-10

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

22. 10. 01

国際調査報告の発送日

06.11.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中木 亜希

4P

9282

電話番号 03-3581-1101 内線 3492